

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

657

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

PARIENTE Jacqueline, née POLVEREL

Née le 30 Août 1928, à Montpellier (Hérault)

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

14 JUIN 1960

**CONTRIBUTION A L'ETUDE GENETIQUE
DU SYNDROME DE KLINEFELTER.**

Président : Mr. TURPIN, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1960

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PARIENTE Jacqueline, née POLVEREL

Née le 30 Août 1928, à Montpellier (Hérault)

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ETUDE GENETIQUE
DU SYNDROME DE KLINEFELTER.**

Président : Mr. TURPIN, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1960



FACULTE DE MEDICINE DE PARIS

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROcq (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

ASSEESSEUR : Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
" (Prof. à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)

	MM.
	(Beaujon SICARD (A.)
	(Cochin QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales	(Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	(Saint-Antoine GOSSET (J.)
	(Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	(Boucicaut LENE GRE (J.)
	(Broussais SOULIE (P.)
Cliniques médicales	(Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	(Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
	(Pitié DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie théra- peutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la	

	MM.
nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque LACOMME (M.) (Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
" " "	
(Prof. à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutiques génér.	GARCIN (R.)

	MM.
Pharmacologie.....	CHEYMOL (J.)
" (Prof. à titre pers.).....	LEVY (Mlle J.)
Physiologie.....	BINET (L.)
" (Prof. à titre person.).....	BARGETON (D.)
Physique médicale.....	DOGNON (A.)
" " (Prof. à titre personnel).....	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	LEGER (L.)
Thérapeutique.....	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie.....	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique.....	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) { Pr. s. ch. (BUSSEY (F.) (GOUYGOU (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G.)
Bactériologie.....	(NEVOT (A.), pr. s. ch. (BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	(DESGREZ (P.), pr. s. ch. (POLONOVSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	PLAS (F.)
Carcinologie.....	(DENOIX (P.) (MATHE (G.)
Dermato-syphiligraphie.....	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie.....	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) pr. s. ch.
Hématologie.....	(BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.)

MM.

Histologie	(COUJARD (R.), pr. s. ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.), pr. s. ch. (CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.), pr. s. ch. (HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.) (SARAUX (H.)
Orthopédie	(JUDET (R.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. (CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	(BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GERMAIN (A.) (LAURENCE (G.), agr. per. (LORTAT-JACOB (J.-L.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)

	MM.
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale.....	(CROSNIER (J.)
	(HARTMANN (L.)
	(LOEPER (J.)
	(MAURICE (J.)
	(RICHEL (G.)
Pathologie médicale.....	(AUSSANNAIRE (M.)
	(BOUR (H.)
	(BOUVIER (J.)
	(BOUVRAIN (Y.)
	(BRICAIRE (H.)
	(BRISSAUD (H.)
	(BROCARD (H.)
	(BUGE (A.)
	(CASTAIGNE (P.), m.conf.
	(CATINAT (J.)
	(CONTAMIN (F.)
	(COURY (C.)
	(FREZAL (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(MACREZ (C.)
	(NICK (J.)
	(PEQUIGNOT (H.), m.conf.
	(ROYER (P.)
	(WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(JOSEPH (R.)
	(MANDE (R.)
	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)
Pharmacologie.....	(BOISSIER (J.)
	(LECHAT (P.)
Physiologie.....	(PARROT (J.), pr. s. ch.
	(DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	(GOUGEROT (L.), m.conf.
	pr. s. ch.
	(KELLERSHOHN
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.....	DUCHE (D.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)

Stomatologie	MM. (CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.), m.c.agr. (GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) (LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent MM.

Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P.) (AMELINE (A.), pr. s. ch. (HUGUIER (J.) (OLIVIER (C.) (PADOVANI (P.) (POILLEUX (F.) (ROUX (M.) (VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	(BOUDIN (G.) (CONTE (M.) (DOMART (A.) (PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.) (TURIAF (J.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (LEPAGE (F.) (MAYER (M.) (RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puéri- culture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.), Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LEMA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.) Mlle CHAINTREUIL (G.) Mlle HURE (A.)
Conservateur en chef	M. le Docteur HAIN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.) GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.) FORGET (F.) Mlles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
improbation.

A MES PARENTS

Avec toute mon affection
et ma reconnaissance.

A MON FILS

A MON MARI

dont l'aide au cours de mes
études et de ce travail m'a
toujours été précieuse,

Avec toute ma tendresse.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur R. TURPIN,

Membre de l'Académie de Médecine,

Professeur d'Hygiène & Clinique de la Première Enfance
à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital Trousseau,

Officier de la Légion d'Honneur,

dont l'enseignement m'a
fait découvrir et aimer la
génétique,

Avec l'assurance de ma
reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

I n t e r n a t

Monsieur le Professeur MARCHAL
Monsieur le Docteur de GRACIANSKY
Monsieur le Professeur Agrégé BRISSAUD
Monsieur le Professeur MICHAUX
Monsieur le Docteur NOUAILLE
Monsieur le Professeur Agrégé LAPLANE

E x t e r n a t

Monsieur le Professeur QUENU
Monsieur le Professeur BOUCHET
Monsieur le Docteur KLOTZ
Monsieur le Docteur WORMS
Monsieur le Docteur CATTAN
Monsieur le Professeur GARCIN
Monsieur le Professeur DEBRÉ
Monsieur le Docteur MARQUEZY

en les remerciant de leur
enseignement si précieux
et de leur bienveillance.

A TOUS MES MAÎTRES[^]

Monsieur le Docteur LAFOURCADE

Monsieur le Docteur BACH

Monsieur le Professeur Agrégé ROYER

Monsieur le Professeur Agrégé DUCHE[,]

Monsieur le Professeur DEBAIN

Monsieur le Professeur Agrégé MOZZICONACCI

Monsieur le Professeur Agrégé PERROTIN

Monsieur le Professeur Agrégé THOMERET

A CEUX QUI ONT BIEN VOULU M'APPORTER LEUR AIDE :

Monsieur le Docteur LEJEUNE,
Maître de Recherches au C.N.R.S.,

qui m'a fourni la documentation et les conseils nécessaires à la partie essentielle de ce travail.

Monsieur le Professeur Agrégé GUYGOU,

qui m'a aimablement conseillée pour le chapitre d'histologie testiculaire.

Mon Maître le Docteur KLOTZ,

qui a bien voulu m'aider de son expérience.

I n t r o d u c t i o n

L'association d'une micro-orchidie, d'une azoospermie, d'une gynécomastie, d'une augmentation des gonadostimulines urinaires a permis d'individualiser ce syndrome dont la nature constitutionnelle achève de le définir. En fait, la gynécomastie est un caractère inconstant.

Le mérite de ce regroupement est dû à KLINE-FELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT, lesquels signalent cependant que BEDOR, en 1912, en avait rapporté 2 cas, et surtout que BRONSTEIN, en 1939, en avait étudié un exemple avec toutes les données hormonales de l'époque.

La découverte du sexe chromatinien a isolé, dans le cadre de ce syndrome, les malades qui ont une chromatine sexuelle positive et qui paraissent constituer une entité bien définie, ceux qui ont une chromatine sexuelle négative et qui paraissent relever de multiples étiologies.

Enfin, les études chromosomiques ont apporté des éléments tout à fait nouveaux, faisant entrer ce syndrome dans le cadre des aberrations chromosomiques.

1)- Celles-ci comportent des aberrations chromosomiques numériques : il peut s'agir de sujet trisomique ou de sujet déficitaire.

= Le premier exemple d'aberration chromosomique humaine a été découvert à Paris : c'est la

trisomie mongolienne (J. LEJEUNE, M. GAUTIER, R. TURPIN (109)).

= Les aberrations gonosomiques ont été peu à peu individualisées :

d'abord, le syndrome de Turner avec XO,
puis, le syndrome de Klinefelter avec XXY,
et les superfemelles avec les chromosomes XXX,
ont paru en constituer le complément.

2)- Le deuxième type d'aberration est la translocation :

Le premier exemple en a été découvert à Paris (R. TURPIN, J. LEJEUNE, J. LAFOURCADE et Melle GAUTIER). C'est une translocation autosomique.

D'autres exemples ont suivi de translocations associées :

- au mongolisme (FORD),
- au syndrome de Klinefelter (J. LEJEUNE, R. TURPIN et J. DECOURT),

donnant au caryotype une apparence à 46 chromosomes, alors qu'il s'agit de caryotypes à 47.

Le but de cette thèse est d'individualiser, du vaste cadre des dysgénésies gonadiques tubulaires, celles auxquelles il conviendrait de conserver le nom de maladie de KLINEFELTER : l'aberration chromosomique XXY nous paraît le critère indispensable.

Nous envisagerons successivement :

= L'historique de la maladie, qui est marqué par trois étapes :

- L'individualisation du syndrome anatomo-

clinique ;

- La découverte du sexe chromatinien ;
- Surtout, la découverte du type chromosomique.

= L'étude génétique comportera : d'une part, celle de la chromatine sexuelle ; d'autre part, celle des chromosomes en culture de tissus.

= La clinique, la biologie et l'histologie testiculaire s'attacheront à trouver des éléments de différenciation entre les malades porteurs de l'anomalie chromosomique et ceux qui ne l'ont pas. Nos observations seront utilisées à cet effet.

= La pathogénie, le diagnostic et le traitement termineront cette étude.

Soulignons, à ce propos, l'intérêt qu'il y aurait peut-être à faire un diagnostic prépubertaire de la maladie. Seule, jusqu'à ce jour, le permet l'étude chromosomique, qui ne peut pas être systématique.

HISTORIQUE

Ce syndrome de déficience testiculaire fut isolé et décrit pour la première fois par KLINE-FELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT en 1942 (95). Il débute apparemment à la puberté et atteint le testicule tout entier.

Les caractéristiques principales, cliniques, humorales et histologiques, qu'ils ont notées furent :

- de petits testicules de la taille d'une noisette, localisés dans un scrotum normalement développé ; la verge, la prostate sont en règle de taille normale.

- une azoospermie ;

- une gynécomastie ;

- un taux de F.S.H. urinaires aussi élevé que chez les castrats ;

- un taux de 17 cétostéroïdes à la limite inférieure de la normale.

Enfin, les biopsies testiculaires pratiquées chez 7 de leurs 9 malades montrèrent une sclérose avec hyalinisation des tubes séminifères, absence de cellules de la lignée séminale et, dans certains cas, il y avait l'apparence d'une hyperplasie leydigienne.

Ils suggèrent que les cellules de Sertoli peuvent être la source d'une hormone testiculaire dif-

férente de la testostérone, et dont l'absence chez ces malades expliquerait l'hypersécrétion de F.S.H..

En 1945, HELLER et NELSON (130) montrent que la gynécomastie est inconstante et qu'elle est absente chez les sujets dont l'aspect eunuchoïde est le plus marqué.

A la même époque, ces deux auteurs (131) évoquent déjà les anomalies du tissu leydigien.

HOWARD, SNIFFEN, SIMMONS et ALBRIGHT, en 1950 (84), incluent dans ce syndrome des cas avec et sans gynécomastie et confirment l'existence d'altérations des cellules de Leydig.

La même année, M. LELONG, R. JOSEPH, LE TAN VINH, BORNICHE et LAUMONNIER (114) ont décrit le premier cas français ; à ce cas étaient associés des signes d'hypersurrénalisme.

Par la suite, les descriptions cliniques se multiplient. En particulier, NADLER, STEIGER, TRONCELLETTI et DURANT (128) décrivent un cas associé à une myotonie atrophique. D'autres cas identiques sont cités par GRUMBACH et coll. (1957) et par SIEBENMAN.

BURT, REINER, COHEN et SNIFFEN, en 1954 (24), insistent sur la fréquence des adénomes thyroïdiens et des hyperplasies surrénaliennes qui accompagnent ces syndromes dans un quart des cas.

H.P. KLOTZ souligne la fréquence d'une morphologie eunuchoïde, rapporte même un cas hypospade, et insiste sur l'existence possible d'un raphé médian saillant et pigmenté.

En 1952 et en 1953, de LA BALZE et ses collaborateurs (37-38-39) reprennent l'étude histologique des testicules et étudient minutieusement les anomalies des cellules de Leydig.

Cette étude est à la base de la théorie leydigienne de la maladie, qui prévaut encore aujourd'hui. A l'appui de cette théorie sont encore venus s'inscrire les travaux histo-chimiques de BURT et coll. (24).

Un dernier argument a été fourni par DECOURT, LOUCHART et CLOAREC qui, après 100.000 unités de gonadostimulines chorioniques, n'ont obtenu aucun accroissement des 17 cétostéroïdes urinaires.

La démonstration était ainsi faite que le tissu interstitiel était incapable de répondre à la stimulation hypophysaire. Du reste, les cellules de Leydig les plus voisines de la normale siégeraient autour des tubes les moins atteints (ce qui est nié par GRUMBACH (69)).

En 1954 : H.P. KLOTZ et SORS (100) font l'étude histologique de 6 cas accordant leur crédit à la théorie leydigienne.

REIFENSTEIN, en 1947 (155), évoque le caractère héréditaire de cette maladie en rapportant 9 cas dans la même famille.

SNIFFEN, en 1951 (172), de LA BALZE, en 1952, SOHVAL, en 1953 (174), décrivent des cas familiaux et suggèrent l'origine génétique de la maladie.

A l'appui de cette théorie héréditaire, H.P. KLOTZ souligne l'aspect fréquemment eunuchoïde des hommes dans la famille des syndromes de Klinefelter (1954). Surtout, BASSOE, en 1956 (9), rapporte le cas d'un syndrome de Klinefelter et d'un syndrome de Turner chez un frère et une soeur.

BARR, BERTRAM et LINDSAY, en 1950 (8), découvrent le sexe chromatinien sur les cellules nerveuses du chat. Puis, cette même étude est faite sur les cellules de biopsie de peau humaine par MOORE, GRAHAM et BARR en 1953 (123), DAVIDSON et SMITH en

1954 (35), décrivent le Drumstick sur les leucocytes neutrophiles et comparent leurs résultats avec ceux de la biopsie de peau. Enfin, MARBERGER, BOCCABELLA et NELSON appliquent cette technique à l'étude des frottis de muqueuse buccale en 1955 (119).

PLUNKETT et BARR (142), BRAIBURY et BUNGE (16) font, les premiers, l'étude de la chromatine sexuelle chez les syndromes de Klinefelter, et s'aperçoivent que les malades typiques ont presque toujours un sexe chromatinien positif. On a parlé alors de premier exemple d'inversion sexuelle complète chez l'homme, et ce serait le syndrome complémentaire du syndrome de Turner dans lequel on avait trouvé un sexe chromatinien mâle.

On se réfère, pour expliquer ces évolutions sexuelles anormales, aux travaux de JOST (94) et de WIESNER (189) sur la différenciation sexuelle de la gonade primaire.

La recherche systématique du sexe chromatinien chez les débilés mentaux a permis de montrer que le syndrome de Klinefelter était beaucoup moins rare qu'on ne le croyait (FERGUSON-SMITH (48-49-50) et PRADER (150)).

De même, FERGUSON-SMITH et LENNOX (47), sur des hommes infertiles azoospermes, montrent qu'un tiers avaient une chromatine positive.

Une deuxième découverte fondamentale dans l'étude génétique est due, en 1956, à TJIO et LEVAN (182-183). Par culture de tissus et en bloquant les cellules en mitoses, ils arrivent à photographier les chromosomes chez l'homme et à montrer qu'ils sont au nombre de 46 et non de 48, comme on l'avait pensé à la suite de EVANS.

Leur technique originale a été reprise par FORD et HAMERTON en Angleterre, qui cultivent la moëlle osseuse, surtout par LEJEUNE et TURPIN, en

France, qui la pratiquent sur des cultures de fibroblastes.

Grâce à ces techniques originales, a été faite toute une série de découvertes sur les aberrations chromosomiques. En particulier, les travaux de LEJEUNE, GAUTIER et TURPIN ont montré l'existence d'une trisomie au cours du mongolisme (109). Ceux de FORD et coll. (57), de FRACCARO, KALJSER et LINDSTEN (59) sur le syndrome de Turner ont mis en évidence la présence d'un seul chromosome sexuel donnant le cariotype 44 A + XO.

Ceux de P. JACOBS (90) et de FORD enfin (52-56), sur des cas de syndrome de Klinefelter qui possèdent trois chromosomes sexuels XXY.

La troisième observation d'une anomalie portant sur les chromosomes sexuels est la découverte d'une superfemelle à chromosomes sexuels XXX par P. JACOBS et coll., en 1959 (89).

Ces travaux rejoignent ceux de MORGAN, faits il y a déjà 25 ans, chez la drosophile.

Ces anomalies apparaissent ainsi comme des états intersexués au stade chromosomique.

Le problème reste encore de savoir :

1)- Pourquoi la formule chromosomique XXY donne un aspect voisin du mâle normal, et TANNER, PRADER et coll. (181) font jouer un rôle important au chromosome Y. Les expériences sur la souris de WELSHONS et RUSSEL concluent dans le même sens (161-188).

2)- Pourquoi, chez les parents, se produirait cette anomalie de la méïose, qui aboutirait soit chez la mère à un ovule O et à un autre XX, soit chez le père à un spermatozoïde O et à un spermatozoïde XY.

L 'observation de FORD (52), sur un cas de syndrome de Klinefelter chez un mongolien, suggère l'existence, chez les parents, d'une anomalie de la disjonction chromosomique.

3)- Un dernier problème est de savoir si l'on peut réserver le nom de syndrome de Klinefelter aux malades porteurs de l'aberration chromosomique XXY et si l'on doit en distinguer, comme fait NELSON, les dysgénésies testiculaires chez les mâles chromosomiques normaux.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Notre travail aura pour but, en s'appuyant sur les observations recueillies dans le Service de notre Maître le Professeur TURPIN, d'essayer, même partiellement, de répondre à ces questions.

Les 8 syndromes de Klinefelter purs qui ont été cariotypés dans le Service étaient tous porteurs de l'anomalie chromosomique du type XXY.

Parmi ces malades, nous rapporterons une observation qui est typique à tous égards :

OBSERVATION N° I, que nous devons à l'obligeance du Dr. BACH et du Dr. LAFOURCADE.

SIM... Guy, est un garçon de 16 ans, hospitalisé à Trousseau dans le Service du Docteur SERINGE, en Mars 1960.

Ses antécédents n'ont rien de particulier. Cependant, entre 10 et 11 ans, pour une cryptorchidie probablement inexistante, il a reçu des injections hormonales de nature impossible à préciser. Ces injections ont eu pour résultat une accélération de la puberté et une augmentation de volume de la verge qui, en six mois, a atteint la taille de celle d'un adulte.

Il a une soeur de 32 ans ; il est donc né de parents déjà âgés.

Son aspect général est harmonieux.

Il mesure 1 m.80 et pèse 74 kg.

La distance du pubis au sol est de 85 cm.,
l'envergure de 1 m.84.

Le diamètre biacromial est de 42 cm., le diamètre bitrochantérien de 39 cm.

Les circonférences : sous-mammaire = 84 cm.,
taille = 73 cm.,
Hanches = 92 cm.

Les muscles sont bien développés et le pannicule adipeux peu important.

La peau est normale, sans pigmentation pathologique.

Par ailleurs, l'implantation des cheveux est masculine, avec golfes en avant et absence de trident en arrière.

Mais, par contre, l'aspect du bassin est assez gynoïde, avec absence de méplats fessiers.

Il n'y a pas de gynécomastie nette, mais la graisse sous-mammaire est développée et à droite on se demande s'il n'y a pas une participation glandulaire.

Organes génitaux :

Les testicules sont en place des deux côtés, dans un scrotum normal et normalement plissé, avec cependant un raphé médian assez saillant. Ces testicules ont la taille d'un haricot à droite, un peu sensible, d'un pois à gauche.

La verge est de taille normale.

Les caractères sexuels secondaires sont inégalement présents :

La pilosité de type masculin est bien développée au pubis et également aux aisselles.

Mais elle est absente à la face et sur le corps.

Le cartilage thyroïde est normal.

La voix est aiguë.

Enfin, on note l'absence d'acnée,
des érections sans jamais d'éjaculation.

Le niveau intellectuel du malade a été trouvé un peu au-dessous de la normale au test de Wechsler. Q.I. = 90 . Il a échoué, du reste, au certificat d'études . Ses goûts l'ont porté à apprendre le métier d'horticulteur et il semble y réussir parfaitement.

Les tests projectifs (Rorschach - Thematic Aperception - Test de Murray) révèlent une difficulté d'extériorisation, un sentiment d'infériorité et d'anxiété lié à sa maladie et un retard affectif.

La recherche des corpuscules chromatinien a été faite par l'étude des frottis buccaux colorés à l'orcéine acétique : Il a été trouvé 16 % de cellules dont le noyau avait un corpuscule chromatinien.

Le Dr. BOCQUET a également étudié la biopsie testiculaire, dont voici le compte rendu :

- Les tubes séminifères sont considérablement modifiés. La membrane basale est épaissie, prenant parfois un caractère hyalin. Certains tubes sont remplacés par une zone de tissu hyalin pauvre en cellules. D'autres conservent une lumière parfois élargie, mais dont les éléments cellulaires ne sont constitués que par des cellules de Sertoli.

- Le tissu interstitiel est également remanié. Outre une sclérose discrète, on voit une hyperplasie Leydigienne.

- En conclusion : ces caractères histologiques sont en faveur d'un syndrome de Klinefelter.

Des dosages hormonaux ont été faits :

- En ville tout d'abord, un an auparavant :

Dosage des 17 cétostéroïdes : Technique de Henry et Thévenet : élimination exprimée en déhydro-épiandrostérone : 15 mg par 24 heures.

Dosage des corticoïdes urinaires : Hydrolyse enzymatique, réaction de Porter et Silber : élimination exprimée en cortisone : 6,7 mg par 24 heures.

Deux dosages de gonadostimulines montraient une élimination urinaire par 24 heures supérieure à 50 unités-souris.

- Ces examens ont été à nouveau pratiqués lors de son hospitalisation en 1960 :

Le dosage des 17 cétostéroïdes par la réaction de Zimmermann donne un chiffre d'élimination urinaire par 24 heures de 11 mg.3.

Prégnanediol spécifique (Technique de Henry et Thévenet) : 0 mg.1.

Prégnanetriol (Technique de Henry et Thévenet): 0,24 mg. par 24 heures.

Oestrogènes biologiques, exprimés en oestrogène, en microgrammes par 24 heures : 4,5.

Enfin, gonadostimulines urinaires (Technique de Henry) supérieures à 100 unités souris, inférieures à 200 unités souris.

Une étude chromatographique des 17 cétostéroïdes neutres urinaires a été pratiquée suivant la technique de R. Henry et M. Thévenet (Hydrolyse enzymatique) (Congrès de Biologie clinique de Mai 1953).

17 cétostéroïdes totaux : androstérone par 24 heures : 11 mg.3

	% des 17 céto- stéroïdes totaux	mg / 24 h.
Sommet I artéfacts	1,6	0,18
Sommet II iso-androsténone	8,5	0,96
Sommet III déhydro-épi-androstérone		

	% des 17 céto- stéroïdes totaux	mg/24 h.
Sommet IV androstérone	35,2	4
Sommet V étiocolanolone	28,8	3,3
Sommets VI et VII :		
II hydroxyandrostérone }	21,7	2,45
II céto-étiocolanolone }		
Sommet VIII	4,2	0,41

CHROMATOGRAMME NORMAL POUR UN HOMME ADULTE.

Ces dosages ont été faits par le Dr. THEVENET, au Centre d'Etudes biologiques de l'Hôpital Tenon.

Voici donc un garçon de 16 ans, atteint de :

- { - micro-orchidie primaire, avec des organes génitaux normaux par ailleurs,
- { - n'ayant pas d'éjaculation,
- { - dont le taux de F.S.H. urinaires est très élevé.

En l'absence de cause évidente, on pense qu'il s'agit bien d'un syndrome de Klinefelter.

La biopsie testiculaire, la chromatine sexuelle à un taux nettement supérieur à celui d'un mâle normal viennent encore compléter ce tableau.

La confirmation de cette hypothèse est apportée par l'examen des cellules issues d'une biopsie d'albuginée prélevée lors de la biopsie testiculaire. Cet examen a montré la présence de 47 chromosomes dans toutes les cellules dites parfaites, c'est-à-dire se prêtant à un comptage correct des chromosomes :

L'anomalie porte sur les chromosomes sexuels ; en effet, on trouve 22 paires d'autosomes normaux 2 X et un Y.

Voici la photographie d'une des cellules comptées, et les chromosomes mis en place, suivant la classification adoptée au Laboratoire du Professeur TURPIN.

(Ces documents nous ont été fournis par le Docteur J. LEJEUNE).

La DEUXIEME OBSERVATION est celle d'un Klinefelter typique dont le cariotype a la particularité de mettre en évidence une translocation. (Résumé du cas publié par J. LEJEUNE, R. TURPIN et J. DECOURT : Syndrome de Klinefelter XXY à 46 chromosomes par fusion centromérique T. T.) - (III bis).

Il s'agit d'un garçon de 15 ans, mesurant 1 m.70, pesant 57 kg.900. Il présente une gynécomastie importante avec disposition féminine de la pilosité pubienne.

La verge, peu volumineuse, est de type adulte; le scrotum, bien formé, contient de très petits testicules.

On ne note pas de malformations associées.

La chromatine sexuelle est positive.

Les dosages hormonaux montrent :

- une excrétion de F.S.H. à 50 unités souris,
- 17 cétostéroïdes = 12 mg.4
- 17 hydroxystéroïdes = 8 mg.3
- et D.H.A. = 4 mg.2

Biopsie testiculaire :

Tubes dépourvus d'éléments de la lignée spermatique et profondément modifiés. Certains sont réduits à un nodule hyalin; d'autres, entourés d'une capsule conjonctive épaisse, ont un volume normal ou, très dilatés, renferment des éléments sertoliens

qui peuvent combler la lumière. Tissu leydigien hypertrophié, formé de nodules de cellules polygonales, éosinophiles, pauvres en vacuoles. Stroma dense (Mme le Dr. CALMETTE).

Le cariotype révèle 46 chromosomes avec présence de 2 chromosomes X et d'un Y.

Présence de 4 télocentriques (dont les 2 T_1) au lieu de 6 normalement.

Présence d'un grand chromosome surnuméraire.

Il s'agit donc d'un intersexué XXY présentant, de surcroît, une fusion centromérique de 2 T (probablement T_2 T_3).

Cette coïncidence de non-disjonction et de fusion centromérique chez ce malade pouvait faire envisager l'existence d'une cause commune à ces deux types d'aberration.

Cette observation, jointe à celle de FORD (association de mongolisme et de Klinefelter), évoque la possibilité d'une accumulation préférentielle de plusieurs accidents dans certaines cellules.

Enfin, l'absence de traduction clinique de cette fusion T-T pose le problème d'un polymorphisme chromosomique possible de notre espèce.

TROISIEME OBSERVATION -

Un autre cas est remarquable, car l'anomalie chromosomique a été découverte chez un nourrisson cryptorchide. Cette observation est due à notre Maître le Professeur MOZZICONACCI.

L'enfant GUY... Dominique est né le 2 Mai 1957, d'une grossesse normale ; l'accouchement a été simple et le poids de naissance était 4 kg.300. La mère avait 23 ans et le père 26 à la conception.

Deux frères de 4 ans et 11 mois et une soeur de 6 ans sont normaux.

Dès la naissance, la mère s'aperçoit d'une hypotrophie génitale.

Lors de son hospitalisation, en Décembre 1958, pour une bronchite asthmatiforme, on constate un aspect génital anormal : la verge est noyée dans la graisse, mais, de toute façon, hypotrophique. Le méat est à l'extrémité antérieure. Les bourses sont vides, mais le raphé fermé sur toute sa longueur.

La morphologie générale est normale. On ne note pas de pigmentation, pas de modification mammaire.

L'étude du frottis buccal montre de nombreuses masses chromatinienues, ce qui est indiscutablement en faveur d'un sexe féminin.

On pratique alors un dosage :

- des 17 céstostéroïdes : l'élimination par 24 heures est de 0 mg.97 ;
- des 17 hydroxystéroïdes : 0 mg.94.

Un nouvel examen est fait pour un test de Thorn :

= Avant A.C.T.H. :

- 17 céstostéroïdes : 0 mg.75 par 24 heures
- 17 hydroxystéroïdes : 0 mg.59 par 24 heures.

= Après A.C.T.H. :

- 17 céstostéroïdes : 1 mg.35 par 24 heures
puis : 0 mg.95 par 24 heures.
- 17 hydroxystéroïdes : 1 m.43 par 24 heures
puis : 1 m.71

donc les chiffres sont subnormaux et le test de Thorn légèrement positif.

En Février 1959, on pratique un examen uréthrographique qui ne montre pas de sinus uro-génital, pas de vagin, un urèthre postérieur normal.

La laparotomie exploratrice ne montre pas d'organes génitaux internes féminins. On trouve deux canaux déférents et des testicules devant les canaux inguinaux. On fait une biopsie, puis une orchidopexie bilatérale (Dr. BOISSONAT, dans le Service du Pr. COUVELAIRE - Hôpital Necker).

Examen histologique des testicules :

Les deux testicules sont histologiquement comparables. Ils sont constitués de tubes étroits, bordés par des cellules uniformes et homogènes reposant sur une vitrée peu épaisse.

Aucune cellule possédant des caractères nets de spermatogonie n'a été constatée dans la bordure épithéliale.

Sclérose très nette de l'albuginée et fibrose interstitielle plus discrète.

Etant donné l'âge de l'enfant (21 mois), ces données n'ont aucune incidence sur le diagnostic.

Cet enfant a été hospitalisé à nouveau récemment à Bicêtre ; il mesure, à 3 ans, 94 cm., et pèse 13 kg.250.

L'excrétion par 24 heures des :

- 17 cétostéroïdes est de 1 mg.1
- 17 hydroxystéroïdes de 1 mg.7.

Le taux d'excrétion urinaire de F.S.H. est inférieur à 6 unités souris.

Le quotient de développement est 85. L'opérateur pense que ce chiffre n'est pas tout à fait représentatif des possibilités de l'enfant, qui paraît craintif, facilement inhibé.

L'étude des chromosomes de cet enfant, faite en raison de l'anomalie des organes génitaux et de la chromatine sexuelle positive, a montré un résultat identique à celui de notre premier malade, soit 44 A + XXY.

L'avenir dira si l'évolution sexuelle de cet enfant est celle d'un Klinefelter typique.

Une quatrième observation, qui est due à l'obligeance de notre Maître le Docteur H.P. KLOTZ, porte sur un hypogonadisme avec azoospermie à sexe chromatinien mâle, et dont le cariotype fut celui d'un mâle normal.

OBSERVATION N° IV -

ZIS... Herbert est âgé de 33 ans quand il entre dans le Service du Dr. KLOTZ, en Juin 1959.

Ce malade a consulté son médecin pour stérilité après 4 ans de mariage. Le premier examen pratiqué, le spermogramme a révélé une azoospermie.

Les antécédents familiaux sont notables, car son frère aîné, marié depuis 10 ans, est également stérile et présente, à l'examen, un syndrome tout à fait identique.

Dans les antécédents personnels, on note les oreillons vers 3 ou 4 ans. Le développement génital a été sensiblement normal à la puberté.

C'est un homme de 1 m.82, pesant 75 kg., d'aspect longiligne.

Il présente une gynécomastie bilatérale discrète.

Les testicules sont petits, la verge est également de petit volume. Le scrotum ne présente pas de raphé médian.

La pilosité pubienne est triangulaire, de type féminin, ne remontant pas sur la ligne blanche.

La pilosité axillaire est normale, la barbe est peu fournie, de même que le reste de la pilosité.

Le comportement sexuel est tout à fait normal, les rapports satisfaisants.

Aucun signe de déficit endocrinien, thyroïdien, pancréatique ou surrénalien n'est retrouvé.

Le niveau intellectuel de ce malade est normal; il exerce le métier d'ingénieur et paraît cultivé. Par contre, il est très affecté par sa maladie et très inquiet.

Des examens complémentaires ont été pratiqués:

La numération des corpuscules chromatinien
- après coloration à l'orcéine 2 %
- après coloration par la solution de
May-Grunwald 4 %
donc le sexe chromatinien est négatif.

La biopsie testiculaire a été étudiée par le Dr. E. MARTIN.

Le fragment testiculaire est fortement involué. Les tubes séminifères ne comportent plus, en effet, qu'une seule assise cellulaire, formée par les cellules de Sertoli et quelques spermatogonies, sans aucun signe de maturation par les spermatocytes. Les albuginées sont épaissies. Certains tubes sont réduits à des reliquats hyalins. Le stroma interstitiel est oedématisé et contient quelques flocs d'hyperplasie leydigienne. On ne trouve, à

leur niveau, aucun cristalloïde et certaines de ces cellules subissent une régression fibroblastique.

Il s'agit ici d'une azoospermie qui, étant donné l'âge du sujet, ne présente pas l'ensemble des caractères du Klinefelter évolué.

Il s'agit ici plutôt d'une azoospermie par déficit sécrétoire.

Les dosages hormonaux ont été pratiqués au Centre d'Etudes biologiques de l'Hôpital Tenon, selon les mêmes techniques que dans notre observation N° I :

- 17 cétostéroïdes urinaires par 24 heures : 5 mg.9
- 17 hydroxystéroïdes par 24 heures : 3 mg.5
- prégnanediol urinaire par 24 heures : 0,4 mg.

Le dosage des gonadostimulines urinaires a été fait au Centre d'Etudes biologiques de l'Hôtel-Dieu sous la direction du Pr. J. CHEYMOL, selon la technique de Henry :

- Elimination par 24 heures :
 - supérieure à 3 unités souris,
 - inférieure à 25 unités souris.

Voici donc un malade qui, par son aspect clinique, évoque le diagnostic de syndrome de Klinefelter :

- micro-orchidie primaire,
- azoospermie,
- gynécomastie,

mais les F.S.H. sont basses.

La biopsie testiculaire, que l'on s'attendrait à trouver typique chez un malade âgé de 33 ans, ne l'est pas, et la chromatine sexuelle est négative.

La culture de fascia lata de ce malade a per-

mis de le classer parmi les hypogonadismes mâles. En effet, toutes les cellules étudiées ont montré un cariotype de mâle normal avec 22 paires d'autosomes et XY.

Voici une de ces cellules. Cet examen nous a été fourni par le Dr. LEJEUNE, qui a fait cependant la remarque suivante : Dans l'ensemble des cellules, le chromosome Y de ce malade paraît un peu plus court que la normale. Ce fait est difficile à affirmer encore actuellement.

Aussi, sans exclure la nature constitutionnelle de cet hypogonadisme primaire, nous dirons que les faits cliniques, biologiques et génétiques le classent à part du syndrome de Klinefelter.

É T U D E G É N É T I Q U E

Les apports essentiels de ces dernières années sur le syndrome de Klinefelter ont été fournis par les généticiens.

I/- La première étape a été celle de la découverte du corpuscule chromatinien présent dans les noyaux des cellules au repos chez les femmes normales.

Nous avons vu que l'application humaine a été précédée par la découverte de ce corpuscule dans les cellules nerveuses du chat (BARR et BERTRAM - 1949) (7).

L'application à l'homme a été faite d'abord sur les biopsies de peau, puis sur les frottis de muqueuse buccale (1955 - MOORE et BARR au Canada - MARBERGER, BOCCABELLA et NELSON aux U.S.A.) ; enfin, on a utilisé les frottis vaginaux (CARPENTER et STOLTE, 1956) (26). Par ailleurs, on a étudié les cellules du liquide amniotique. Plus récemment, on a décrit l'existence de ce corpuscule dans les cellules de Leydig des malades atteints de syndrome de Klinefelter.

Dès la mise au point de cette technique chez l'homme, il a paru intéressant de l'appliquer aux cas d'anomalies sexuelles.

La première découverte marquante fut celle

d'un sexe nucléaire mâle dans les cas d'agénésie ovarienne, en 1955 (GRUMBACH et coll.) (70).

Puis, la découverte d'un sexe femelle chez les malades atteints de syndrome de Klinefelter, en 1956, parut un exemple d'inversion sexuelle complète.

Cette technique a permis, depuis 1956, de découvrir de nombreux cas :

- parmi les débiles mentaux,
- parmi les mâles infertiles,

et de donner les premières statistiques sur l'incidence de la maladie dans ces deux cadres et parmi la population générale.

A)- La technique est un peu différente suivant les auteurs.

Les frottis de muqueuse buccale sont le matériel le plus couramment employé.

Différentes techniques de fixation et de coloration ont été décrites. La coloration directe à l'orcéine acétique est celle employée par le Docteur BOCQUET dans le Service de Mr. le Professeur TURPIN :

Le prélèvement est fait en frottant la face interne de la joue avec le petit côté d'une lame. Il est recueilli ensuite et étalé sur une autre lame. On dispose aussitôt, sans laisser sécher le frottis, quelques gouttes de colorant et l'on recouvre d'une lamelle. Le colorant est laissé en contact pendant 2 minutes en passant la préparation sur la flamme. Puis on appuie un buvard sur la lamelle pour enlever l'excès d'orcéine et l'on peut examiner le frottis. Il est centré d'abord au faible grossissement, puis examiné à l'immersion. Le cytoplasme est coloré en rose pâle, les contours cellulaires sont peu visibles ; les noyaux, par contre, sont très nets, cerclés d'une fine membrane.

On peut alors constater, dans les noyaux en interphase, l'existence d'un corpuscule collé à la membrane nucléaire, plan convexe, à chromatine dense, de la dimension de 1 μ environ.

L'examen d'un grand nombre de noyaux (200) est nécessaire pour établir un pourcentage valable.

B)- Résultats.

Ce corpuscule est trouvé dans les noyaux des femmes normales avec une fréquence moyenne de 25 % et à des taux plus importants chez le nouveau-né que chez l'adulte.

Chez l'homme, la moyenne est de 1 %.

La limite arbitraire est fixée à 10 %, et l'on emploie le terme de chromatine positive, c'est-à-dire correspondant en principe au sexe femelle au-delà de 10 %, - et de chromatine négative, correspondant au sexe mâle, au-dessous de 10 %.

Une certaine différence de pourcentage existerait entre les biopsies de peau et les frottis de muqueuse buccale.

NELSON, en 1956 (130), donne les résultats suivants :

= Chez les hommes normaux :

95 biopsies de peau montrent 4,6 % de chromatine +
162 frottis de muqueuse buccale montrent 0,7 % de chromatine +.

= Chez les femmes normales :

Sur 73 biopsies cutanées, 68,7 % des noyaux montrent une chromatine sexuelle.

Sur 107 frottis de muqueuse buccale, 53,5 % des noyaux ont une chromatine positive.

En 1954, une découverte analogue était faite sur les noyaux des polynucléaires neutrophiles par DAVIDSON et SMITH (35).

Le "Drumstick" est un corpuscule à chromatine dense, relié à un lobe d'un polynucléaire, en général polysegmenté, par un fin filament. La tête du "drumstick" est une masse arrondie, sombre, de 1,5 μ de diamètre en moyenne.

On en trouve en général 1 seul par cellule.

Le pourcentage minimum donné par DAVIDSON est de 6 "drumsticks" typiques sur 500 polynucléaires neutrophiles chez la femme, en excluant les cas où la formule d'Armeth est déviée à gauche. On ne trouve pas de "drumsticks" chez l'homme.

BRIGGS et KUPPERMANN (1956) (19) donnent le chiffre moyen de 1 / 38 polynucléaires neutrophiles chez la femme.

Les "drumsticks" sont à distinguer des "small clubs" inférieurs à 1 μ et des lobes accessoires d'aspect différent.

BRIGGS et KUPPERMANN, néanmoins, insistent sur la fréquence plus grande d'appendices aux noyaux des polynucléaires chez la femme. Ils donnent la notion que le pourcentage de "drumsticks" est une constante pour un même individu.

Dans le syndrome de Klinefelter, les résultats de chromatine sexuelle montrent que la fréquence du corpuscule est nettement plus élevée chez eux que chez des mâles normaux. En ce qui concerne les "drumsticks", le parallélisme avec la chromatine sexuelle n'a pas paru constant dans beaucoup de cas (DAVIDSON, 1957 (104) et PLUNKETT, BARR (143)).

C)- Interprétation de la chromatine sexuelle.

La signification de cette chromatine nucléaire a été très discutée. On a pensé qu'elle représentait une région fusionnée hétérochromatique des chromosomes sexuels XX. Le couple XY ne donnerait alors pas de locus hétérochromatique.

Sur cette base, il serait logique de lier la petite masse chromatinienne au sexe génétique.

Cependant, comme le fait remarquer BARR lui-même (4), il est bien prématuré d'identifier noyau de type féminin avec femelle génétique et noyau de type masculin avec mâle génétique.

En effet :

1)- Le corpuscule chromatinien n'est retrouvé que dans 50 % environ des noyaux des cellules des femmes normales. Encore que SLIZYNSKI (104) puisse penser qu'il ne s'agit là que de défauts de techniques.

2)- Par contre, ce corps hétéropycnotique est trouvé dans un peu moins de 5 % des cellules des hommes normaux.

3)- L'étude des chromosomes en prophase et métaphase ne révèle aucune portion hétérochromatique de l'X.

4)- Plusieurs cas de désaccord entre la chromatine et la formule chromosomique ont été récemment signalés :

- Turner XO à chromatine positive (GRUMBACH),

- Un cas d'intersexué mâle XY à chromatine positive (Observation du Service).

Certes, ces arguments permettraient de penser que la masse chromatinienne n'est pas forcément liée

aux chromosomes sexuels.

Mais alors, comment expliquer que cette masse chromatinienne soit déjà présente chez l'embryon, qu'elle ne soit nullement influencée, chez lui, par l'administration d'hormones exogènes et qu'elle soit fortement colorée par le Feulgen, ce qui prouve sa nature hétéro-chromatique. Du reste, dans le cas de superfemelle décrit, on a trouvé deux masses chromatiniennes.

Il s'agit donc d'un sujet qui est encore très discuté par les généticiens. Sans prendre parti pour l'une ou l'autre théorie, on peut affirmer que, statistiquement, la masse chromatinienne est présente chez les femmes normales, elle est absente chez les hommes normaux, et son existence a une valeur incontestable.

Avant 1959, on pouvait ainsi penser que le Klinefelter était une femelle génétique. En fait, dès 1956, GRUMBACH et coll. (69) pouvaient soulever l'hypothèse qu'il s'agissait d'un hermaphrodisme vrai avec présence simultanée de 2 X et d'un Y.

II.- L'ETUDE CHROMOSOMIQUE

n'a pu être entreprise qu'à partir de la découverte de TJIO et LEVAN en 1956 (182-183). Ces derniers pratiquent une culture de tissu et entravent la mitose de la cellule avec de la colchicine. Les chromosomes sont alors nettement visibles et ils comptent 22 paires d'autosomes et 2 chromosomes sexuels ou hétérochromosomes.

Depuis cette date, d'autres techniques ont été mises au point : Celle de FORD et coll. (53), qui utilisent les cellules de la moelle osseuse dont on sait qu'elles se développent très facilement. Après une courte incubation dans une solution de colchicine,

l'examen chromosomique peut être rapidement entrepris. Cependant, cette drogue semble modifier la résistance mécanique des chromosomes et modifier leur morphologie. De plus, une séparation précoce des centromères ou même une fragmentation des chromosomes à leur niveau viennent compliquer les comptages et expliquent peut-être les variations du nombre chromosomique rapportées en particulier par FORD et coll. (54) et par Patricia JACOBS et par J.A.STRONG (87).

1)- Technique.

Nous décrirons ici la technique mise au point dans le Laboratoire du Professeur TURPIN par J. LEJEUNE et Melle GAUTIER (112).

Un fragment de tissu conjonctif, Fascia lata en général, est prélevé chirurgicalement, déposé dans une compresse stérile imbibée de sérum physiologique et enfermée ensuite dans une boîte de Pétri. Le fragment est divisé en plusieurs explants de 2 mm. de côté. Ils seront déposés sur une lamelle préparée avec une goutte de plasma de coq et une goutte d'extract embryonnaire. La lamelle est mise au fond d'un tube type Institut Pasteur. Le milieu de culture sera introduit après 24 heures et comporte, à parties égales, du sérum humain et de la solution de Fanks. On ajoute 10 gouttes de milieu, 2 gouttes de jus d'embryon de poulet fraîchement préparé.

Les tubes sont bouchés, mis à l'étuve à 37° sans précaution spéciale. Après un temps de 4 à 6 jours, on observe la croissance d'une couronne de fibroblastes autour des explants. Ceux-ci sont enlevés et transférés dans d'autres tubes. La couronne de fibroblastes restants va continuer à proliférer pendant 24 à 48 heures et entraîner l'acidification du milieu.

Lorsque cette acidification est satisfaisante, ce qui est indiqué par l'indicateur de pH de la solu-

tion de Hanks, on ajoute, d'une part quelques gouttes de solution isotonique de bicarbonate de Na jusqu'à pH 7,6, et, d'autre part, II gouttes d'extrait embryonnaire de poulet.

Après une nouvelle incubation de 16 heures, les lamelles sont retirées et l'on observe alors un grand nombre de mitoses, généralement en prophase tardive, sans avoir eu à utiliser la colchicine.

Dans un troisième temps, on pratique le choc hypotonique, préconisé par TJIO, en plongeant les lamelles dans du sérum humain dilué au 1/6^{me} ; le tout est porté à l'étuve à 37° pendant 35 minutes exactement.

Tout de suite après, les lames sont fixées par la méthode de Carnoy pendant 40 minutes et mises ultérieurement à l'air libre jusqu'à dessiccation complète, pour obtenir un étalement des chromosomes.

La coloration peut être réalisée par la méthode de Feulgen ; mais on préfère, dans le Service, la méthode suivante :

On porte les lamelles à l'étuve à 60° dans du ClH normal pendant 7 minutes $\frac{1}{2}$, puis on rince soigneusement à l'eau neutre.

On recouvre ensuite les lames de bleu de Unna pendant 10 minutes. On rince à l'eau et à l'alcool.

On obtient ainsi un grand nombre de cellules parfaites.

On désigne par ce terme les cellules dont les chromosomes sont bien colorés, distincts les uns des autres, non superposés.

Par la photographie, utilisant un objectif à immersion, on peut obtenir un agrandissement de 3000, ce qui permet un comptage et une description morphologique aisés des chromosomes. En outre, un certain nombre de cellules sont comptées directement sous le microscope, ce qui permet de confirmer les données de la photographie.

2)- Les résultats.

Cette méthode montre de façon constante 46 chromosomes chez les sujets normaux :

22 paires d'autosomes,
et 2 chromosomes sexuels.

Pour le comptage, il est nécessaire de se référer à une classification des chromosomes :

Toutes les classifications sont voisines. Elles tiennent compte de la taille des chromosomes et de la place du centromère.

Chaque chromosome a une longueur qui est calculée en pourcentage de la longueur totale du génome mis bout à bout qui est de $100\ \mu$, et le siège du centromère est précisé par le rapport

$$\frac{\text{Longueur du bras court}}{\text{Longueur totale du chromosome}}$$

A partir des photographies obtenues, on fait un découpage et on apparie les paires de chromosomes.

La classification du Laboratoire de Progénèse du Service du Pr. TURPIN comprend sept groupes :

1)- Le groupe des grands chromosomes est très facilement identifiable : il comprend 5 paires dans les deux sexes :

Le plus grand G_1 a un centromère médian.

Le second G_2 a un centromère légèrement distal.

G_3 est un peu plus court que G_2 et a un centromère médian.

Les deux paires G_4 et G_5 sont peu différenciables l'une de l'autre et ont un centromère franchement distal.

2)- Le deuxième groupe comprend quatre paires

de taille moyenne et à centromère peu distal : $M_1 - M_2 - M_3 - M_4$.

3)- Le troisième groupe comprend trois paires plus petites et à centromère plus distal que le second : Md_1 Md_2 et Md_3 .

Le chromosome X a un centromère moins distal que les Md, mais il est de la même taille qu'eux et, pour cette raison, rangé dans le même groupe.

Son identification n'est le plus souvent possible chez l'homme que par exclusion.

4)- Le quatrième groupe comprend trois paires de télocentriques : T_1 , T_2 , T_3 . Les deux premières ont des petits bras hétérochromatiques très marqués ; ceux de la troisième sont plus courts.

En fait, la différenciation de ces trois paires entre elles est très difficile.

5)- Les deux paires de petits chromosomes P_1 et P_2 du cinquième groupe ont un centromère distal et sont faciles à différencier.

6)- Le sixième groupe comprend trois paires en forme de croix de Saint-André aisément visibles : C_1 étant plus grand que C_2 et C_3 .

7)- Le septième groupe comprend deux paires de petits télocentriques en forme de V : V_h et V_s , reconnaissables au fait que V_h a des petits bras hétérochromatiques, terminés par un petit globule donnant l'aspect d'un satellite. L'ensemble de cette formation est généralement appelé trabant, alors que V_s n'a pas de trabants décelables. Le chromosome Y, un peu plus petit que V_s , a une morphologie extrêmement voisine.

Le diagnostic chromosomique du sexe est donc facile. Comme l'ont proposé FORD et JACOBS (54), on peut éviter la classification du cariotype en se bornant à compter les chromosomes moyens $M + Md$, au

nombre de 16 chez la femme, de 15 chez l'homme, ou la catégorie des petits télocentriques, au nombre de 5 chez l'homme, de 4 chez la femme.

Tel apparaît le cariotype normal.

3)- Les aberrations chromosomiques.

Déjà, depuis les travaux de MORGAN, on savait que, chez la drosophile, il y avait des anomalies génétiques de plusieurs types. Il en est portant sur le nombre de génomes et l'on n'en connaît pas de cas humains homologues. D'autres portent sur le nombre de chromosomes et les réarrangements chromosomiques.

Des exemples humains de ces deux anomalies sont maintenant connus.

1/- En ce qui concerne les aberrations chromosomiques numériques : la première en date est la trisomie du mongolisme, décrite par LEJEUNE, TURPIN et Melle GAUTIER en 1959. Elle se caractérise par l'adjonction d'un chromosome Vh supplémentaire.

La pathogénie de cette trisomie est encore discutée. On admet généralement qu'une méiose anormale chez la mère donne naissance à un ovule porteur de 24 chromosomes, dont 2 Vh.

On ne connaît pas de façon précise les causes de cette non disjonction. Elle est réalisée expérimentalement par les rayons X, et d'autant plus facilement que l'oeuf est plus vieux. Ceci correspond bien aux données cliniques selon lesquelles les mères de mongoliens sont habituellement âgées de plus de 35 ans.

Dès 1956, GRUMBACH (69) pouvait supposer qu'un phénomène de non disjonction intéressant le chromo-

some X pourrait être à l'origine de certains syndromes d'intersexualité.

JACOBS et STRONG rapportèrent, en 1959 (87), un cas de Klinefelter avec anomalie chromosomique possible XXY.

Depuis cette date, huit cas ont été cariotypés dans le Service et ont présenté la même anomalie.

FORD en a cinq cas dont une mosaïque XXY/XX (cité par GRUMBACH dans le Year Book 1959 et publication 1959 (56)). Un de ses cas (52) a, en outre, la particularité d'être associé à un mongolisme. Il comporte 48 chromosomes dont 3 Xh et 3 chromosomes sexuels XXY.

MOSIER (126) cite deux frères dont l'un est atteint de syndrome de Klinefelter et l'autre de mongolisme.

Ces cas ont l'intérêt de montrer qu'il existe probablement une certaine prédisposition aux anomalies de la disjonction.

Cette non disjonction est-elle favorisée par des gènes défectueux ?

Le problème s'est posé pour le mongolisme, où l'on a pu trouver, dans la famille, des anomalies morphologiques mineures. Ce serait peut-être aussi le cas du syndrome de Klinefelter. C'est ce qu'évoquent les statistiques de STEWART (180 bis) sur les familles de ses malades ; il y a trouvé un grand nombre d'hommes infertiles.

Notre Maître le Docteur KLOTZ (100) pose également le problème en constatant l'aspect macroskèle des oncles et des frères de ses patients. Déjà, REIFENSTEIN, en 1947, avait rapporté neuf cas dans la même famille.

2/- Le deuxième type d'aberration dont on connaît des exemples humains est la translocation.

Le premier exemple en a été découvert à Paris (TURPIN, LEJEUNE, LAFOURCADE et Melle GAUTIER - Comptes Rendus, 248, 1959, p. 3636). Il s'agit d'une translocation autosomique : le cariotype de cette malade montrait 45 chromosomes au lieu de 46, il manquait un petit chromosome Vs tandis que T₁ présentait un segment anormal.

D'autres exemples ont ensuite été rapportés de translocations associées :

- au mongolisme,

- dans le Klinefelter (observation N° 3, qui a fait l'objet d'un Compte rendu à l'Académie des Sciences par J. LEJEUNE, R. TURPIN et J. DECOURT). La translocation portait sur les chromosomes T₃, donnant au cariotype une apparence normale, alors qu'il était bien constitué de 47 chromosomes.

III.- IL RESTE A DETERMINER LES RAPPORTS ENTRE LE SEXE CHROMATINIEN DE BARR ET LE SEXE CHROMOSOMIQUE, ENTRE CELUI-CI ET L'ASPECT CLINIQUE.

Il semble, certes, que la chromatine sexuelle soit liée à la présence dans les cellules de 2 chromosomes X.

C'est ce que tendrait à prouver l'existence de corpuscules chromatinien chez les femmes normales et chez les Klinefelter.

C'est surtout ce que tendrait à prouver l'observation, par P. JACOBS (89), d'une superfemelle XXX avec 2 corpuscules chromatinien dans les cellules.

A l'inverse, chez l'homme normal et dans les

syndromes de Turner, le corpuscule chromatinien est absent dans la plupart des cellules .

Cependant, quelques faits discordants font mettre en doute cette hypothèse.

L'existence, dans une observation de GRUMBACH, d'un syndrome de Turner avec chromatine sexuelle positive et pourtant de sexe chromosomique XO.

L'existence, au Laboratoire du Pr. TURPIN, de chromatine positive chez des intersexués de formule XY

Mais ces observations restent isolées et demandent confirmation.

Le problème se pose, en outre, de savoir si l'anomalie XXY entraîne toujours la survenue d'un syndrome de Klinefelter. Tous les cariotypes qui ont été faits jusqu'à présent chez des hommes normaux comportaient un aspect normal XY. A l'inverse, tous les cas XXY retrouvés étaient des syndromes de Klinefelter. Ce sont donc, jusqu'à présent, les seuls hypogonadismes mâles que l'on puisse rattacher à une aberration chromosomique. Mais une expérience plus étendue est nécessaire avant de tirer des conclusions définitives.

A l'inverse, il nous semble, comme l'a dit NELSON (130) dès la découverte de la chromatine, qu'on doive réserver le nom de syndrome de Klinefelter aux dysgénésies gonadiques mâles associées à une formule chromosomique XXY.

Quant aux dysgénésies gonadiques voisines avec sexe chromosomique mâle normal, rien ne permet d'affirmer, pour l'instant, leur origine constitutionnelle. Il est probable que des travaux ultérieurs démembreront du reste ces dysgénésies gonadiques mâles dont l'étiologie ne paraît pas univoque.

Il semble à notre Maître H.P. KLOTZ que certains de ces cas soient véritablement constitution-

nels. L'observation qu'il nous a obligeamment donnée en est peut-être un exemple. C'est ce que tendrait aussi à démontrer l'observation de BUNGE et BRADBURY (22), qui cite deux frères dont l'un était un Klinefelter à sexe chromatinien positif, l'autre un hypogonadisme mâle.

IV.- RAPPORTS DE L'ANOMALIE CHROMOSOMIQUE AVEC L'EMBRYOGENESE.

1)- Embryologie des gonades.

On sait que la gonade primitive, chez l'embryon, est initialement toujours la même quel que soit le sexe.

Elle comprend : d'une part, la crête génitale, ébauche de la corticale ultérieure ; et, d'autre part, des cordons médullaires.

Dans les deux zones, il existe deux types de cellules : les unes petites, coelomiques, représentant la lignée nourricière ;

les autres volumineuses, renfermant l'idiosome, descendant des gonocytes primaires.

A la cinquième, sixième semaine, chez le mâle, se fait la différenciation. Tous les gonocytes de la crête génitale émigrent dans les cordons médullaires qui donneront le futur testicule. La crête génitale s'arrête de proliférer, s'atrophie et donne l'albuginée.

L'évolution de la femelle serait plus tardive. Les cordons médullaires sont voués à la régression. Par contre, la crête génitale prolifère donne les cordons corticaux ou de Valentin Pflüger, ébauches de l'ovaire ultérieur.

Normalement, cette différenciation est en

rapport avec le sexe chromosomique.

2)- Anomalies de cette différenciation.

a)- Déjà, WITSCHI, en 1939, avait anastomosé deux larves de batraciens de sexe différent. L'ébauche médullaire mâle inhibe l'ébauche corticale de l'embryon femelle. Par contre, son ébauche médullaire se développe et il en résulte une masculinisation de la femelle. A taille égale, il y aurait donc une prépondérance de l'ébauche mâle.

Par contre, lorsqu'il unit en parabiose une larve de batracien à gros ovaire avec une larve à petit testicule, l'ébauche ovarienne fait dégénérer l'ébauche médullaire de ce dernier, et l'on obtient ainsi la féminisation de l'embryon mâle.

Ces constatations établissaient déjà un antagonisme entre les deux ébauches génitales primordiales, mâle et femelle. Le sexe définitif ne dépend que de la suprématie de l'une d'entre elles. L'ébauche mâle prépondérante inhibe le développement de l'ébauche femelle.

Ces expériences démontraient, par ailleurs, que cette prépondérance pouvait s'exercer par un mécanisme chimique ou humoral.

b)- Les hormones administrées pendant la gestation peuvent, de la même manière, faire dévier le développement sexuel.

La testostérone donne, sur un embryon d'oiseau génétiquement femelle, un mâle normal. A l'inverse, BURNS, chez l'embryon d'opossum mâle, a obtenu une femelle par l'administration d'oestrogènes.

c)- Ces faits viennent corroborer le cas de la femelle Freemartin, jumelle d'un veau mâle,

rapporté par LILLIE en 1917 (117).

La conclusion de ces expériences est que l'on peut dévier l'orientation gonadique d'un embryon. Le phénotype qui en découle dépend essentiellement de cette déviation gonadique et non du sexe génétique.

Il semble cependant que, dans certaines espèces, un petit nombre de caractères sexuels secondaires restent liés au sexe génétique.

3)- Morphotype du castrat en expérimentation animale.

JOST, en 1953, a castré des embryons de lapin mâle au stade de la gonade indifférenciée, au neuvième jour. Il obtient une féminisation du tractus génital : les canaux de Wolf dégénèrent et le tractus de Muller se développe.

JOST montre ainsi que les inducteurs médullaires sont nécessaires pour obtenir le développement des organes reproducteurs mâles.

A l'inverse, si la portion corticale de la gonade d'une femelle génétique fait défaut, la médullaire restante exercerait son action mâle.

4)- Détermination du morphotype dans les aberrations chromosomiques sexuelles.

A)- Les premiers exemples connus sont expérimentaux.

MORGAN, en effet, chez la drosophile, a obtenu des mâles atypiques XO. Mais surtout, l'aspect XXY lui avait donné une femelle normale et féconde. Le type XXX était une superfemelle stérile.

Des diverses expériences sur la drosophile,

on a conclu que son sexe dépendait du rapport entre les facteurs féminisants X, et les facteurs masculinisants :

(autosomes
et chromosome Y,

l'excès d'autosome entraînant la masculinisation, le chromosome Y ne jouant un rôle que dans la fertilité des mâles.

B)- Chez la souris, par contre, des expériences faites par W.J. WELSHONS (188), L.B. RUSSEL (161) montrent que les femelles normales, fertiles, peuvent avoir la formule XX ou XO. Ils concluent que tous les facteurs déterminants femelles sont des autosomes, situation exactement inverse de la drosophile.

Le type XXY est mâle. Il semble donc que l'Y soit assez fort pour induire le développement mâle.

Ce potentiel déterminant mâle Y, chez la souris, est peut-être identique chez tous les mammifères.

C)- Dans l'espèce humaine, on connaît l'aberration XO, qui correspond au syndrome de Turner, celle XXX, qui correspond à une superfemelle,

enfin l'anomalie XXY, qui correspond au syndrome de Klinefelter.

Le cariotype 2 A + XO correspond à une différenciation des organes génitaux externes du type femelle. Il n'y a pas de gonades ni de tractus génital interne et le phénotype est grossièrement eunuchoïde, légèrement féminisé. Par ailleurs, chez ces malades, il y a des malformations associées, dont les plus fréquentes sont le nanisme, le pterygium coli, le cubitus valgus et la coarctation aortique.

Le cariotype 2 A + XXY donne un hypogonadisme masculin de type Klinefelter.

Le phénotype est alors grossièrement masculin, avec cependant de petits caractères eunuchoides, en particulier une macroskélie. Les malformations associées sont exceptionnelles.

On ne sait pas par quel mécanisme se fait l'action des chromosomes. Le chromosome Y paraît avoir un rôle inhibiteur du phénotype femelle qui serait le phénotype asexué.

Les théories de GOLDSMITH, selon lesquelles les autosomes seraient masculinisants, semblent controuvées par l'aspect femelle du syndrome de Turner.

Par ailleurs, un travail de TANNER, FERGUSON SMITH et collaborateurs, sur le rôle du chromosome Y dans la maturation squelettique, souligne l'importance de ce chromosome dans le déterminisme du phénotype (181).

Tous ces travaux sont sujets à caution, sachant la difficulté de déterminer, dans le morphotype, ce qui revient aux chromosomes et ce qui revient à la sécrétion gonadique.

Les gonades embryonnaires ont été capables d'induire un développement normal du pénis, du gland, de la prostate, des vésicules séminales et du scrotum. Ce syndrome, bien que constitutionnel, se révèle donc à la puberté.

Par ailleurs, l'aggravation progressive des lésions testiculaires avant la puberté, mais surtout après elle, reste difficile à expliquer par la seule hypersécrétion de gonadostimulines antéhypophysaires.

C L I N I Q U E

A)- LA FREQUENCE réelle du syndrome de Klinefelter paraît beaucoup plus grande, depuis que l'on recherche le sexe chromatinien.

En effet, PLUNKETT et BARR (142-143), BUNGE et BRADBURY, en 1956 (16), ont montré la fréquence des noyaux chromatine positive dans les syndromes de Klinefelter et des recherches systématiques ont été entreprises.

C'est ainsi que FERGUSON-SMITH (49-50), en Angleterre, PRADER (152), en Suisse, ont étudié la fréquence des chromatines positives dans les asiles psychiatriques. Ceci vu la haute proportion des troubles psychiques dans les syndromes de Klinefelter.

En partant de leurs statistiques et en tenant compte du pourcentage de débiles mentaux dans la population, FERGUSON-SMITH admettait qu'il devait y avoir un syndrome de Klinefelter pour 10.000 sujets mâles.

PRADER (152), à Zurich, va beaucoup plus loin ; il a étudié, en effet, 336 déficients mentaux, 8 d'entre eux avaient une chromatine positive. Deux parmi ceux-ci étaient, du reste, pubères, avaient une gynécomastie, des petits testicules et une excrétion urinaire de F.S.H. élevée.

Tenant compte du fait que cet asile drainait une population de dix neuf mille enfants des deux

sexes et que, par ailleurs, il y a sûrement des Klinefelter psychiquement normaux, il en arrive à la conclusion que ce syndrome est d'une fréquence de 1/1000.

Parallèlement, FERGUSON-SMITH (47) a fait l'étude chromatinienne chez des hommes infertiles : 831 malades ont été étudiés. Parmi eux, 50 seulement avaient une azoospermie complète et 76 avaient moins d'un million de spermatozoïdes. Sur ces 126 malades, 91 seulement ont eu une étude chromatinienne. Dans 10 cas, il a trouvé une chromatine positive. On peut donc conclure que le syndrome de Klinefelter est à l'origine de stérilité chez l'homme dans environ 3 % des cas. Il serait, par contre, à l'origine de 30 % des azoospermies complètes.

MOORE (121), en 1959, a étudié le sexe chromatinien chez 1911 garçons normaux, nouveau-nés, et 1804 filles. Alors que les 1804 filles avaient toujours un sexe chromatinien femelle, il y avait 5 garçons sur les 1911 qui avaient une chromatine positive. Tous les 5 étaient nés à la suite d'une grossesse parfaitement normale, avaient une morphologie normale, et des testicules dans les bourses.

MOSIER (126), tout récemment, reprenant l'étude chromatinienne chez les débiles mentaux, peut conclure que le syndrome de Klinefelter est d'autant plus fréquent que l'enfant est plus débile et que sa fréquence générale doit être d'environ 0,12 %.

Toutes ces études demandent confirmation vu les chiffres disparates, mais elles permettent déjà de conclure que le syndrome de Klinefelter est beaucoup plus fréquent qu'on ne le pensait il y a seulement dix ans.

B)- DATE DU DEBUT CLINIQUE APPARENT.

Il est rare, comme dans notre observation N°3,

que le diagnostic en soit fait avant la puberté.

En effet, dès la description initiale, KLINEFELTER pouvait dire que cette maladie débutait à la puberté. En fait, on sait aujourd'hui qu'il n'en est rien et que c'est la discrétion des signes qui explique la rareté du diagnostic.

Depuis la découverte de la chromatine sexuelle, de nombreux cas de Klinefelter prépubertaires ont été publiés :

- FERGUSON-SMITH (49) en cite 8 cas dans lesquels la lignée germinale semble réduite.

- SIEBENMAN et PRADER (169) en rapportent 2 cas de 11 et 13 ans, où l'étude clinique a montré a posteriori qu'il y avait un petit aspect eunuchoïde, un corps de forme féminine avec thorax adipeux, un léger retard squelettique et psychique.

- BUNGE et BRADBURY (23) rapportent un cas de 10 ans, où il y avait déjà une micro-orchidie.

- MOSIER et SCOTT (126) ont un cas de 7 ans, dont ils ne font que l'étude histologique.

Dans notre cas, à l'inverse, ce fut la cryptorchidie avec micro-orchidie qui attira l'attention.

Désormais, il est probable que le diagnostic sera beaucoup plus souvent précoce si l'on étend la pratique du sexe chromatinien.

Le diagnostic, jusqu'ici, a été essentiellement post-pubertaire, avec un maximum de fréquence entre 19 et 22 ans.

C) - LES SIGNES CLINIQUES.

La symptomatologie clinique s'est peu enrichie depuis la description initiale de KLINEFELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT. Les travaux ultérieurs se sont

attachés à apprécier la fréquence et l'importance respectives des différents symptômes. Ils ont, en outre, relaté des malformations associées.

a)- La gynécomastie,

que la description initiale donnait comme signe fondamental, est, en fait, bien inconstante, et son absence ne peut faire rejeter le diagnostic. Ce fut le cas de l'un de nos malades.

Lorsqu'elle existe, elle est habituellement modérée, apparaît à la puberté ou peu après, et se stabilise plus ou moins rapidement. Elle s'accompagne d'un élargissement de l'aréole. Elle n'est jamais secrétante. Elle est le plus souvent bilatérale, modérée et non douloureuse.

Elle est surtout intéressante par les problèmes pathogéniques qu'elle soulève. Nous reviendrons sur son histologie, mais disons déjà qu'elle est faite d'une hyperplasie du tissu adipeux et conjonctif, qu'il n'y a pratiquement pas de canaux galactophores, qu'elle n'a donc aucun rapport avec les gynécomasties oestrogéniques.

Signalons qu'HELLER et NELSON (77), qui avaient, dès 1945, souligné l'inconstance de ce signe, avaient pu affirmer que son importance était inversement proportionnelle aux signes d'hypogonadisme. Tout se passe donc comme si elle était favorisée par les androgènes.

b)- Les organes génitaux

comportent des testicules nettement petits, de la taille d'une noisette. Ils sont arrondis et leurs dimensions vont de 0,5 à 1,5 cm. de diamètre. Ils sont de sensibilité et de consistance normales pour Klinefelter. En fait, ils ont souvent paru

plus fermes que normalement.

A l'interrogatoire, on apprend que depuis toujours les testicules ont été de petit volume.

Ces testicules sont en général bien en place dans un scrotum bien développé.

Le reste de l'appareil génital est généralement normal : prostates, vésicules séminales, épидidyme ont la constitution habituelle.

La verge, de bonne taille dans la plupart des cas, est parfois cependant hypotrophique.

Dans un certain nombre de cas, les rapports sexuels sont possibles, voire même parfaitement normaux avec éjaculation. Celle-ci n'existe cependant pas toujours. De plus, la libido paraît décroître plus rapidement avec l'âge que celle d'un sujet sain.

H.P. KLOTZ (100-101) a signalé la présence d'un raphé périnéo-scrotal saillant et pigmenté. Il a même rapporté un cas avec hypospadias ; mais ce fait est unique dans la littérature.

c)- La morphologie et la pilosité

paraissaient peu modifiées dans la description initiale.

En effet, KLINEFELTER signale une morphologie masculine du corps, des poils pubiens et axillaires. Il se contente de remarquer une barbe moins fournie que normalement. Le retard osseux paraissait habituel.

Les travaux modernes ont tous souligné, au contraire, la morphologie anormale et la taille élevée de ces sujets.

Déjà, en 1945, HELLER et NELSON (77) avaient

distingué des cas eunuchoides.

En 1954, H.F. KLOTZ et SORS (100) soulignent l'aspect macroskèle de ces malades.

TANIER et collaborateurs (181), dans un article récent, remarquent que la pilosité pubienne est habituellement de type féminin, la barbe rare; et surtout la distance du pubis au sol est beaucoup plus élevée que chez des hommes de taille correspondante. L'aspect est gynandre avec antéversion du bassin.

L'hypotrophie musculaire est également la règle et participe à l'hypoandrisme qui est donc indiscutable.

Ces anomalies ne peuvent être corrigées même par des doses considérables d'androgènes.

d)- Anomalies associées.

1/- Les troubles psychiques sont très fréquemment signalés, et en particulier la baisse du quotient intellectuel.

La première étude importante, faite sur 31 cas, est celle de PASQUALINI, en 1957 (139). Il montre que le niveau intellectuel est normal chez 5 malades seulement, qu'il est nettement abaissé chez 15, et que 11 sont des débilés. La plupart d'entre eux ont un comportement sexuel bien orienté. Deux seulement se rendent compte de leur maladie. Ces caractères les différencient bien des autres hypogonadismes où le Q.I. est habituellement normal et où il existe, par contre, souvent une perversion sexuelle. PASQUALINI tira argument de ces faits pour invoquer l'origine congénitale des troubles psychiques du syndrome de Klinefelter. Malheureusement, ses malades n'ont pas eu de test chromatinien.

MOSIER, SCOTT et COTTER (126) ont fait cette étude en partant de cas à chromatine positive. Ils trouvent que ces patients ont une personnalité passive agressive, avec des tendances schizoïdes surajoutées à leur déficience mentale. Le Q.I. de leurs dix malades était compris entre 20 et 69.

A l'inverse, FERGUSON - SMITH (48), PRADER (144), MOSIER lui-même ont cherché le nombre de chromatines positives chez les débiles mentaux de grands asiles psychiatriques. La fréquence de la chromatine positive est plus grande chez les débiles que dans la population moyenne. Cependant, MOSIER souligne qu'il n'en trouve pas parmi les Q.I. inférieurs à 20.

H.P. KLOTZ (99) enfin a constaté, dans certains cas, une dysrythmie lente avec disparition du rythme α de l'électroencéphalogramme.

2/- L'hyperplasie surrénale a été décrite par BURT et coll. (24).

Sur 31 cas de Klinefelter avec autopsie, ils relèvent 8 hyperplasies surrénaliennes, dont 3 avec des nodules de plus d'un centimètre de diamètre.

Si l'on tient compte du fait que, sur 9000 autopsies, ils ne trouvent que 1,45 % d'adénomes surrénaliens, on peut en conclure que ce chiffre est considérable.

De même, dans 6 cas, on trouve une hyperplasie du corps thyroïde dont 3 avec micro-adénomes.

Comme le font remarquer les auteurs, la gynécomastie n'est pas plus fréquente, puisqu'elle n'existe elle-même que dans six cas.

Quant à la pathogénie de ces hyperplasies surrénaliennes et thyroïdiennes, on peut la rattacher à une hypersécrétion hypophysaire. Cependant, celle-ci n'a jamais été démontrée en dehors des

gonadostimulines.

3/- La myotonie atrophique ou maladie de Steinert a été signalée pour la première fois par NADLER en 1950 (128).

GRUMBACH (69), qui étudie 65 cas d'hypogonadisme, signale un Klinefelter chromatine positive associé à une myotonie atrophique. Il le présente comme un argument supplémentaire en faveur de l'origine congénitale du syndrome.

Par contre, Gilbert DREYFUS a signalé une maladie de Steinert chez un homme dont l'hypogonadisme était manifestement secondaire et qui avait une chromatine négative. Sept cas identiques de SIEBENMAN (104) ont tous également une chromatine négative.

4/- Signalons enfin que BAUER et ERICKSON, en 1955, ont cité la possibilité de cancers du sein et de la prostate associés à la maladie.

e)- Il semble donc qu'en dehors des anomalies sexuelles, les Klinefelter soient des sujets dans l'ensemble normaux.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

En dehors de la biopsie testiculaire, ils comprennent essentiellement :

a)- Le spermogramme :

Il n'est pas toujours possible, puisque certains malades n'ont pas d'éjaculation du tout (3 sur 9 dans les cas initiaux de Klinefelter).

Il montre une azoospermie absolument complète. La découverte d'un spermatozoïde peut, pour la majorité des auteurs, faire rejeter le diagnostic de maladie de Klinefelter.

b)- Le dosage des 17 cétostéroïdes se fait en deux temps.

C'est habituellement le seul dosage global par la méthode de Zimmermann qui est pratiqué. Ce dosage donne des chiffres normaux ou à la limite inférieure de la normale (entre 5,2 et 16 mg. par 24 heures, dans les 7 cas publiés par KLOTZ en 1960 (101)).

Mais on sait que l'origine des 17 cétostéroïdes est à la fois surrénalienne et testiculaire, si bien que le seul examen valable est le fractionnement des 17 cétostéroïdes selon la méthode de Dingenmause. Ce fractionnement est malheureusement de technique très difficile et il n'a pas été pratiqué de façon suffisamment systématique.

Dans les cas où il l'a été, il semble avoir montré une baisse nette des vagues IV et V, qui correspondent à l'androstérone et à l'étiocholanone. Ce sont là les deux métabolites cétoniques de la testostérone, et cette baisse est donc significative.

Ce fait n'est pas constant et, en particulier, notre malade a une chromatographie parfaitement normale.

c)- Les épreuves dynamiques ont été tentées:

La stimulation par la gonadotrophine chorionique (DECOURT (36)) ne donne pas d'élévation significative des 17 cétostéroïdes.

Par contre, l'épreuve de frénation surrénalienne par la 9 α fluorohydrocortisone a été pratiquée par STURTEVANT (180 ter). Elle n'a montré qu'une baisse des deux tiers des 17 cétostéroïdes. Ce qui fait dire à l'auteur que le tiers restant est d'origine testiculaire et serait donc en rapport avec un testicule normalement sécrétant.

Ce fait mis à part, il semble bien, aujourd'hui, qu'il y ait une hyposécrétion leydigienne dans le syndrome de Klinefelter.

d)- Beaucoup plus important est le dosage des gonadostimulines urinaires. Dans tous les cas post-pubertaires, les F.S.H. sont nettement élevées au-dessus de 50 unités souris, et c'est là un test fondamental pour affirmer le diagnostic d'hypogonadisme primaire.

Au terme des investigations et avant même la biopsie testiculaire, une triade clinique et biologique se dégage pour définir la maladie de Klinefelter :

- { - Micro-orchidie,
- { - Azoospermie,
- { - Augmentation des F.S.H.,

à laquelle il convient, aujourd'hui, d'ajouter l'anomalie chromosomique.



L ' ETUDE HISTOLOGIQUE

Elle comporte avant tout :

1)- L'histologie testiculaire.

KLINEFELTER et coll., dans leur description initiale, avaient signalé la scléro-hyalinisation des tubes, la disparition presque complète ou complète de la lignée séminale, alors qu'au contraire, la lignée leydigienne paraissait hypertrophiée, formant même des amas pseudo-adénomateux.

Ils concluaient donc à une lignée interstitielle normale ou même hypersécrétante.

Très rapidement, dès 1945, NELSON (77) insistait sur les anomalies morphologiques des cellules de Leydig chez ses malades.

Actuellement, la théorie initiale de HELLER et NELSON (77) a triomphé et les anomalies histologiques du testicule portent sur les deux lignées :

a)- Les tubes séminifères sont généralement d'un diamètre très inférieur à la normale (180 à 300 μ).

Le plus souvent, les lésions de la lignée séminale sont extrêmes et celle-ci a complètement disparu. Seules, les cellules de Sertoli peuvent persister, constituant un feutrage dense dans la lumière. Parfois, on distingue, dans certains tubes,

quelques éléments immatures (GRUMBACH (69), de LA BALZE (19), BURT (24), BUNGE et BRAIDURY (22), KLOTZ et SORS, 1954 (100), NELSON, 1956 (130), FERGUSON SMITH et MUNRO (1958) (48)).

Les lésions des gaines sont, en fait, dominantes : la vitrée s'altère rapidement et s'épaissit; la gaine propre s'hyperplasia, donne des lames collagènes superposées les unes aux autres, s'hyalinise, tandis que se détruisent les éléments réticuliniques et l'armature élastique (de LA BALZE (21)).

Les vestiges des fibres élastiques donnent, en entourant les cordons hyalins, l'image ultime de l'atrophie testiculaire.

De ces lésions des parois des tubes et de la lignée séminale, on ne sait encore quelles sont les premières en date.

b)- Le tissu interstitiel est réparti en flots parfois pseudo-adénomateux ; parfois, cette hyperplasie n'est que relative, du fait de l'atrophie des tubes . Aussi, propose-t-on de comparer le pourcentage des cellules de Leydig à celui des sections tubulaires observées sur le prélèvement.

Quoi qu'il en soit, les cellules de Leydig sont généralement anormales, présentant des anomalies de la différenciation et des aspects d'hypofonctionnement que nous schématiserons suivant les données de Mr. GOUYGOU (67) :

- Aspects d'hypofonctionnement : avec diminution des inclusions lipodiques et augmentation des inclusions pigmentaires.

- Aspects d'hypodifférenciation : les cellules ont perdu leur forme polyédrique. Elles sont devenues arrondies ou fusiformes.

Il y a dédifférenciation avec acidophilie,

vacuolisation, aspect petit et hyperchromatique du noyau. Au maximum, il y a métaplasie fibroblastique ou adipeuse de ces cellules.

c)- Pour certains, les tubes les moins atteints seraient au voisinage des cellules de Leydig les plus normales (de LA BALZE, KLOTZ et SORS).

Cet aspect soulignerait les rapports qu'il y a entre les lésions de la lignée séminale et les lésions de la lignée sécrétoire. Mais GRUMBACH, nous l'avons dit, n'y voit que des artifices de préparation.

d)- La date de début exacte des lésions histologiques est difficile à préciser.

FERGUSON-SMITH (49) a étudié histologiquement les biopsies testiculaires de 6 garçons chromatine positive. Il a trouvé, en comparant ses résultats avec des enfants normaux du même âge, une réduction considérable des spermatogonies.

SIEBENTMAN et PRADER (169) étudient deux jeunes garçons de 11 et 13 ans, tous deux prépubères. L'enfant de 11 ans avait un nombre normal de spermatogonies, mais des tubes plus petits et moins sinueux qu'un enfant de son âge. Celui de 13 ans, par contre, avait déjà une sclérohyalinisation initiale et n'avait plus du tout de spermatogonies.

BUNGE et BRADBURY (23) trouvent également, chez un enfant de 10 ans, des tubes très peu sinueux, mais à parois d'aspect normal. Il n'avait pas de spermatogonies, ce qui peut être normal à cet âge.

En fait, tous les auteurs s'accordent pour affirmer l'absence, ou en tout cas l'extrême discrétion, des lésions testiculaires prépubertaires, chez les garçons à chromatine positive. Les études portent encore sur un très petit nombre de cas ; l'histologie du testicule prépubertaire n'est pas systé-

matisée, si bien que toute conclusion définitive est difficile, et notre cas N° 3 en est un exemple.

Du reste, GRUMBACH (71), dans la mise au point du "Year Book of Endocrinology" de 1959, pouvait conclure que les lésions sont très probablement pubertaires. Le trouble initial serait l'insuffisance de sécrétion leydigienne. L'hypersécrétion de F.S.H. qui en résulte déterminerait secondairement les lésions des tubes séminifères.

e)- Le phénomène particulier de cette maladie congénitale est donc que les lésions n'apparaissent d'une façon évidente qu'à la puberté. Tout se passe, chez ces intersexués, comme si la médullaire embryonnaire était capable de se développer jusqu'à un certain stade et pas au-delà.

f)- Le problème a été posé par NELSON, en 1956 (130), de la spécificité des lésions histologiques de la maladie de Klinefelter à chromatine positive.

FERGUSON-SMITH, en 1957 (47), reprenait les mêmes conclusions que lui et pouvait affirmer que la seule biopsie testiculaire permettait de savoir s'il s'agissait d'un vrai syndrome de Klinefelter à chromatine positive ou d'une simple dysgénésie gonadique mâle à chromatine négative.

Pour eux, en effet :

a- La scléro-hyalinisation des tubes n'est jamais aussi importante dans les dysgénésies gonadiques mâles.

b- Les cellules de Sertoli sont souvent altérées et vacuolaires dans le vrai syndrome de Klinefelter.

c- La lignée séminale y est absente ou, en tout cas, très réduite et aux stades tout initiaux.

d- Les anomalies des cellules de Leydig ne sont nulle part aussi importantes et aussi complètes.

GRUMBACH aux U.S.A. (69), GOUYGOU (67), Gilbert DREYFUS (63) en France, pensent, au contraire, qu'il n'y a aucune spécificité histologique de la maladie de Klinefelter. La scléro-hyalinisation des tubes, l'absence de lignée séminale, les lésions leydigiennes mêmes, pourraient se rencontrer non seulement dans les dysgénésies gonadiques mâles, mais également dans les autres atrophies testiculaires et même dans les atrophies post-infectieuses.

GRUMBACH retient seulement que l'association de l'ensemble des lésions et surtout l'uniformité de celles-ci dans toutes les coupes pourraient constituer des arguments en faveur d'un syndrome de Klinefelter vrai. Ceci d'autant plus que le sujet est plus jeune.

Le diagnostic histologique de maladie de Klinefelter vrai ne pourrait donc être qu'un diagnostic d'approximation et demanderait toujours une confirmation clinique et surtout chromosomique.

2)- Histologie de la glande mammaire.

Elle montre habituellement une hyperplasie dominante du tissu adipeux et du tissu conjonctif péricanaliculaire avec, au contraire, un très petit nombre de canaux. Aucun canal n'est jamais rempli et jamais on n'a vu d'aspect sécrétoire.

Cette hyperplasie est donc très différente de celle que l'on obtient chez l'homme par les oestrogènes à haute dose. C'est ce que faisait remarquer déjà KLINEFELTER dans sa description initiale. On ne sait donc pas exactement à quoi elle serait due. Il est difficile d'affirmer, comme HELLER et NELSON, en 1945, que son importance est inversement proportionnelle aux signes d'hypo-andrisme. Les cas étu-

diés depuis cette date ne confirment pas tous ce fait.

On avait supposé, un moment, qu'elle serait due aux androgènes et que ceux-ci entraînaient le développement de la poitrine en l'absence d'inhibine. En fait, l'existence de l'inhibine est des plus contestables.

EVANS, enfin, l'a attribuée à une hypersécrétion antéhypophysaire globale entraînée par l'hypergonadostimulinémie.

Aucune de ces explications ne paraît satisfaisante.

3)- Les surrénales

ont été bien étudiées par BURT et coll., en 1956 (24). Ils ont décrit des zones fasciculées et glomérulaires habituellement normales avec une hypertrophie de la réticulée.

L'hyperplasie surrénalienne en général serait très fréquente.

4)- Les mêmes auteurs ont signalé la fréquence de nodules thyroïdiens de petit volume, composés, à l'histologie, de larges follicules à colloïde dense non vacuolaire à épithélium plat.

5)- Dans l'hypophyse, ils constataient une diminution en pourcentage des cellules chromophobes.

L'ensemble de ces données concordait bien avec l'hypersécrétion antéhypophysaire.

PATHOGENIE DES LESIONS DU SYNDROME DE KLINEFELTER

Nous ne reviendrons pas sur le mécanisme d'action des chromosomes dans la différenciation gonadique. On ne connaît pas encore l'action biochimique du chromosome X supplémentaire chez ces malades.

a)- La pathogénie des lésions testiculaires a été très discutée :

1)- La théorie sertolienne a été initialement défendue par KLINEFELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT. Ces auteurs établirent des analogies entre les sécrétions hormonales chez les femmes et chez les hommes.

La F.S.H. entraînait, chez l'homme, à la fois le développement de la lignée séminale et la sécrétion d'une hormone X ou inhibine par les cellules de Sertoli. Cette dernière freinerait la F.S.H., stimulerait la L.H. dont le rôle serait alors de déterminer la sécrétion d'androgène par les cellules de Leydig.

Ces auteurs pensaient qu'il y avait, chez ces malades, défaut de développement séminal et de sécrétion d'inhibine. Ainsi, s'expliquait l'hyper-sécrétion de F.S.H. et, au contraire, la conservation relative du taux des androgènes et de la morphologie leydigienne.

Cette théorie est battue en brèche aujourd'hui, car les cellules de Sertoli sont parfois

d'aspect tout à fait normal, car, à l'inverse, les cellules de Leydig présentent toujours des anomalies morphologiques et sécrétoires.

2)- Ainsi est née la théorie leydigienne de HELLER et NELSON, qui est la plus communément admise aujourd'hui.

Le trouble initial serait l'incapacité de la plupart des cellules de Leydig de sécréter des androgènes à un taux suffisant.

La carence en androgènes donnerait une prolifération anarchique des fibroblastes et, en définitive, une scléro-hyalinisation des tubes, d'où défaut de nutrition des cellules de Sertoli et de prolifération de la lignée séminale.

GRUMBACH, plus précisément, explique l'hypergonadostimulinémie par la baisse des androgènes. Ce serait la F.S.H. en excès qui déterminerait secondairement les lésions tubulaires. Ainsi comprend-on que la scléro-hyalinisation tubulaire aille en s'accroissant progressivement ; peu importante à la puberté, elle est généralement totale vers 30 ans.

Cette théorie est encore corroborée par les expériences cliniques de nombreux auteurs (en particulier DECOURT et coll. (36), qui n'ont pas obtenu d'élévation des 17 cétostéroïdes chez ces malades sous l'influence de la gonadotrophine chorionique à des taux élevés).

b)- L'hyperplasie surrénalienne et thyroïdienne serait liée, pour BURT, à une hypersécrétion antéhypophysaire d'A.C.T.H. et de T.S.H. .

c)- La pathogénie de la gynécomastie a été envisagée.

d)- La fréquence des troubles psychiques associés rend probable leur origine génétique. En effet, si certains troubles névropathiques peuvent être mis sur le compte de l'anomalie morphologique et sexuelle, la déficience mentale habituelle ne peut s'expliquer de la même manière. Cette opinion serait confirmée par le grand nombre de sexes chromatinéens positifs chez les débiles mentaux, au cours des enquêtes faites par FERGUSON-SMITH, PRADER et MOSIER.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1)- Le diagnostic clinique de la maladie de Klinefelter exige l'association :

- {- d'une azoospermie complète,
- {- d'une micro-orchidie,
- {- d'un taux anormalement élevé de F.S.H. ;

ce qui pouvait d'emblée faire exclure le malade N° 4 de ce syndrome.

Quant à la gynécomastie, nous avons vu son caractère très contingent ; ainsi, notre malade N° 1, qui était un syndrome de Klinefelter, n'en avait pas ; notre malade N° 4, qui n'en était sûrement pas un, avait un développement mammaire.

Mais cette triade est-elle suffisante pour faire le diagnostic de la maladie ? Sûrement pas, car une atrophie testiculaire secondaire, qu'elle soit d'origine traumatique, vasculaire ou infectieuse (post-ourlienne, mélitococcique ou lépromateuse), peut donner un syndrome analogue.

Le critère essentiel est donc la nature constitutionnelle du syndrome, qu'il faut s'attacher à démontrer en vérifiant l'absence de tout antécédent pathologique, en remarquant le début pubertaire de la maladie. Encore faut-il savoir que certains processus pathologiques discrets peuvent atteindre le testicule dans l'enfance, ou au cours de la vie foeto-embryonnaire, et rendre l'étude anamnestique difficile.

2)- L'étude histologique elle-même peut être sujette à caution. Si NELSON et coll., FERGUSON-SMITH et coll. prétendent trouver une certaine spécificité histologique de la maladie de Klinefelter à chromatine positive, il faut reconnaître, avec GRUMBACH et coll., avec G. DREYFUS et coll., avec GOUYGOU, qu'une atrophie secondaire peut donner un aspect pratiquement analogue, surtout quand le sujet est atteint à la puberté. Le testicule sénile réalise un aspect très voisin, mais pose peu de problèmes.

Tout au plus, peut-on reconnaître, avec GRUMBACH, que des lésions dégénératives de degré très différent sur une même coupe, comme chez notre malade N° 4, sont un argument contre la maladie de Klinefelter.

3)- Dans le cadre même des syndromes constitutionnels, on ne peut parler à tout coup de maladie de Klinefelter. En effet, il faut éliminer de ce cadre le syndrome de DEL CASTILLO, TRABUCCO et de LA BALZE, avec aplasie isolée de la lignée germinale (40). Le développement sexuel y est alors normal, le taux des F.S.H. a été trouvé tantôt normal, tantôt élevé. Si bien que l'on se demande si ce syndrome est une entité réelle. Car GRUMBACH, sur 15 cas de syndrome de Del Castillo, a trouvé une fois une chromatine positive.

Toutes les scléroses progressives des tubes séminifères, cryptogénétiques en apparence, étaient appelées syndrome de Klinefelter jusqu'à la découverte du sexe chromatinien.

Depuis cette date, il semble, à la suite de NELSON, que l'on doive distinguer parmi ces malades ceux qui ont une chromatine sexuelle négative et ceux qui ont une chromatine sexuelle positive. Seuls, ces derniers ont un syndrome clinique typique et surtout ont, à l'histologie testiculaire, les quatre anomalies caractéristiques de la maladie :

- { - absence presque complète de lignée séminale,
- { - scléro-hyalinisation des tubes,
- { - disparition des fibres élastiques de la tunica propria,
- { - et surtout anomalies des cellules de Leydig.

Au contraire, les malades ayant une chromatine négative paraissent appartenir à des entités morbides différentes et que des travaux ultérieurs démembreront.

Comme le fait NELSON, nous réserverons le terme de vrai Klinefelter à ceux qui ont un sexe chromatinien positif.

En fait, plus que le sexe chromatinien, ce qui compte c'est le sexe chromosomique, et nous ne reprendrons pas la discussion de leurs rapports.

Nous réserverons donc le nom de maladie de Klinefelter aux malades qui ont le cariotype 44 A + XXY.

TRAITEMENT

Le traitement ne peut être qu'un traitement symptomatique par les androgènes.

Le propionate de testostérone pallie aux signes d'hypogonadisme, améliore la trophicité musculaire des malades et freine l'hypophyse.

Le taux élevé de F.S.H. est peut-être la cause de l'évolutivité des lésions testiculaires. Ce traitement ralentirait donc, dans une certaine mesure, l'aggravation progressive de la maladie.

De la même manière, chez les garçons porteurs de l'anomalie chromosomique découverte avant la puberté, comme dans notre cas N° 3, on peut espérer que l'administration prépubertaire d'androgène empêche la survenue des anomalies morphologiques et peut-être même d'une partie des anomalies testiculaires.

Ainsi, le diagnostic précoce n'aurait-il pas qu'un simple intérêt doctrinal.

C O N C L U S I O N S

Les possibilités d'étude des cariotypes humains entraînent un remaniement profond de la classification jusqu'alors proposée des dysgénésies gonadiques.

Nous avons consacré ce travail à l'étude du syndrome dit de Klinefelter. Les documents qui nous ont été fournis dans le Laboratoire du Professeur TURPIN par le Docteur LEJEUNE nous permettent d'apporter la contribution suivante à l'individualité du syndrome de Klinefelter.

a)- Toutes les observations de Klinefelter à chromatine positive ont révélé une formule 44 A + XXY. Ils réalisent donc un véritable état intersexué au stade chromosomique.

L'étude histologique des testicules de ces malades mettait en valeur une absence complète ou presque complète de lignée séminale, une sclérohyalinisation des tubes séminifères avec disparition progressive des fibres élastiques et des anomalies morphologiques et histochimiques des cellules de Leydig qui prennent un aspect hyposecrétant.

b)- Par contre, un cariotype normal a été trouvé :

- dans un cas d'azoospermie simple (notre malade N° 4) ;

- dans 3 cas de pseudo-hermaphrodismes masculins (J. LEJEUNE, R. TURPIN et Melle GAUTIER - Compte rendu à l'Académie des Sciences, 18 Janvier 1960).

On sait d'ailleurs qu'il est habituel, dans des syndromes dits Klinefelteriens à chromatine négative, de mettre en valeur, à l'étude clinique et histologique, des éléments discordants.

Dans un groupe d'attente, certains de ces syndromes dits Klinefelteriens à chromatine négative, méritent encore d'être qualifiés "dysgénésie gonadique mâle".

c)- Le diagnostic cariotypique du syndrome de Klinefelter peut être rendu délicat, - une observation récente de J. LEJEUNE, R. TURPIN et J. DECOURT l'a montré - par la coïncidence d'une translocation. Celle-ci ramène en apparence à 46 un chiffre réel de chromosomes de 47.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. SARRAILH

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,
L. BINET

Le Président de
la thèse,
R. TURPIN

B I B L I O G R A P H I E

- (1)- ACHENBACH (W.) et ERNST (W.) - Klinisch.
Wochenschrift, 8, 380, 1957.
- (2)- ALBRIGHT, FULLER, FORHES, FRASER, MILLER et
REIFENSTEIN - Trans. A. Am. Physicians, 56,
43, 54, 1941.
- (3)- BARR (M.L.) - Surg., Gynec., Obst., 99, 184,
1954.
- (4)- BARR (M.L.) - Lancet, I, 47, 1956.
- (5)- BARR (M.L.) - Canad. M.A.J., 74, 419, 1956.
- (6)- BARR (M.L.) - Proc. IX - International Congress
of Pediatrics, Montréal, Canada, July, 19, 25,
p. 16, 1959.
- (7)- BARR (M.L.) and BERTRAM (E.G.) - Nature, 163,
676, 1949.
- (8)- BARR et BERTRAM, et LINDSAY - Anat. Rec., 107,
283, 1950.
- (9)- BASSOE (H.H.) - Nord Med., 56, 969, 1956.
- (10)- BAYLE et GOUYGOU - La stérilité masculine.-
I vol., Paris, 1953.
- (11)- BEATTI (L.) - Canada Serv. Med. J., 13, 469,
1957.

- (12)- BECK (H.) et BERTHAUX - Sem. Hôp. Paris, I, 15, 1960.
- (13)- BETTINGER (H.F.) et ROBINSON (E.) - M.J. Australia, 2, 446, 1946.
- (14)- BISHOP (I.M.F.), POLANI et LESSOP (M.) - Lancet, II, 843, 1956.
- (15)- BONATI (B.) et coll.- Minerv. Med., 16, 679, 1960.
- (16)- BRADBURY (J.T.), BUNGE (R.G.) et BOCCABELLA (R.A.) - J. Clin. Endocrin., 16, 689, 1956.
- (17)- BRETON (A.), GAUDIER (B.), PONTE (C.), POINGT (O.) et DELATTRE (B.) - Sem. Hôp. Paris, 25, 1069, 1959.
- (18)- BRIGGS (L.K.), EPSTEIN (J.) et KUPPERMAN (H.S.) - J. Urol. Baltimore, 80, 57, 61, 1958.
- (19)- BRIGGS (L.K.) et KUPPERMAN (H.S.) - J. Clin. Endocrin., 16, 1163, 1956.
- (20)- BRITISH MED. JOUR., London, 5056, 1294, 1957.
- (21)- BUNGE et BRADBURY - J. Clin. Endocrin., 16, III, 1956.
- (22)- BUNGE et BRADBURY - J. Urol., 76, 758, 1956.
- (23)- BUNGE et BRADBURY - J. Urol., 78, 775, 1957.
- (24)- BURT (A.S.), RUTNER (I.), COHEN (E.B.) et SNIPPEN (L.C.) - J. Clin. Endocrin. Met., 14, 719, 1954.
- (25)- CARPENTER (E.J.) - Bull. Soc. Roy. Belge Gyn., 26, 21, 1956.
- (26)- CARPENTER et STOLTE - J. Clin. Endocrin., 16, 155, 1956.

- (27)- CERESA (F.) - Min. Med., 50, 3122, 1959.
- (28)- CHANG et WITSCHI - Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y., 93, 140, 1956.
- (29)- CLAYTON - J. Clin. Endoc. Met., 17, 1002, 1957.
- (30)- CLAYTON, SMITH et ROSEMBERG - J. Clin. Endoc. Met., 18, 1349, 1958.
- (31)- CHU (H.Y.) et GILES (N.H.) - Am. J. Hum. Gen., II, 63, 1959.
- (32)- COENEGRACHT (J.) - Neder. Tijds. Gene. Amsterdam, 101, 1605, 1957.
- (33)- COMWEL (H.) - Acta Endocr., 27, 369, 1958.
- (34)- DANON (M.) et SACHS (L.) - Lancet, 6, 20, 1957.
- (35)- DAVIDSON et SMITH - Brit. Med. J., 2, 6, 1954.
- (36)- DECOURT, LOUCHART et CLOAREC - Ann. Endocr., 19, 134, 1958.
- (37)- DE LA BALZE et ARRILLAGA - J. Clin. Endoc., 12, 1426, 1952.
- (38)- DE LA BALZE et BUR - J. Clin. Endoc., 14, 626, 1954.
- (39)- DE LA BALZE, MONCINI, ARRILLAGE et IRAZU - Proc. Roy. Soc. Med., 46, 1081, 1953.
- (40)- DEL CASTILLO, TRABUCCO et DE LA BALZE - J. Clin. Endoc., 7, 493, 1947.
- (41)- DREYFUS (G.) - Rev. Prat., Juin 1958.
- (42)- EDWARDS (J.H.) - Lancet, 1 : 579, 1956.
- (43)- EDWARDS (J.H.), HARNDERN (D.G.), CAMERON (A.H.), CROSSE (V.M.), WOLFF (C.H.) - Lancet, 1, 787, 1960.

- (45)- ERNOULD (H.J.) et coll.- Annales d'Endocrinologie, Tome XIII, p. 358-370.
- (46)- EVANS (H.M.), SWEZY (C.) - Mem. Univ. California, 9 ; 1, 1929.
- (47)- FERGUSON-SMITH (M.A.), LENNOX (E.), MACK (W.S.), STEWART (S.S.) - Lancet, 2, 167, 1957.
- (48)- FERGUSON-SMITH (M.A.), MUNRO (I.E.) - Scot. Med. J., 3, 39, 1958.
- (49)- FERGUSON-SMITH (M.A.) - Lancet, I, 219, 1959.
- (50)- FERGUSON-SMITH (M.A.) - Lancet, I, 928, 1958.
- (51)- FIRKET (J.), DAMIEAU, GILLET - Annales d'Endocrinologie, XIII, 371-376.
- (52)- FORD (C.E.), JONES (K.W.), MILLER (O.J.), MITTWOCH (V.), PENROSE (L.S.), RIDLER (M.), SHAPIRO (A.) - Lancet, Lond., 1, 709, 1959.
- (53)- FORD (C.E.), HAMERTON (J.L.) - Nature, Lond., 178, 1020, 1956.
- (54)- FORD (C.E.), JACOBS (P.A.), LAJTHA (L.G.) - Nature, Lond., 181, 1565, 1958.
- (55)- FORD (C.E.), cité par GRUMBACH (Communication personnelle) - "Year Book of Endocrinology", p. 281-293, 1959.
- (56)- FORD (C.E.), POLANI (P.E.), BRIGGS (J.H.), BISHOP (P.M.F.) - Nature, London, 183, p. 1030-1032, 1959.
- (57)- FORD (C.E.), JONES (K.W.), POLANI (P.E.), DE ALMEIDA (J.C.), BRIGGS (J.H.) - Lancet, 1, 711, 1959.
- (58)- FORD (C.E.) - King's College hospital Symposium, London.

- (59)- FRACCARO (L.), KALJSER (K.), LINDSTEN (J.) -
Lancet, 1, 886, 1959.
- (60)- FUCHS (F.), RIIS (P.) - Nature, 177, 330, 1956.
- (61)- GILBERT DREYFUS, SEBAOUN (J.), BELAISCH (J.)-
Revue Prat. Paris, 8, 2125-2133, 1958.
- (62)- GILBERT DREYFUS, SEBAOUN (J.), BELAISCH (J.) -
Les Entretiens de Bichat - Médecine - Exp. Sc.
Fr., p. 335-338, 1958.
- (63)- GILBERT DREYFUS, ZARA (M.), SEBAOUN (J.),
BELAISCH (J.) - Sem. Hôp. Paris, 34, 1304-
1308, 1958.
- (64)- GILBERT DREYFUS et coll.- Bull. et Mém. de la
Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 72° A., N° 21,
p. 650-651, 1956.
- (65)- GOLD (A.F.), MICHAEL (A.M.) - J. Pédiat., 52,
279, 1958.
- (66)- GOLDSMIDT (R.B.) - Theoretical genetics -
Berkeley - University of California, p. 57-
94, p. 424-475, 1955.
- (67)- GOUYGOU (C.) - Colloque sur la fonction sper-
matogénique du testicule, p. 39-52, p. 189-
226, 10-12 Juillet 1958 - Paris.
- (68)- GRUMBACH (M.L.), BARR (M.L.) - J. Clin. Endo-
crin., 16, 923, 1956.
- (69)- GRUMBACH (M.M.), BLANC (W.A.), ENGLE (E.T.) -
J. Clin. Endocrin., 17, 703, 1957.
- (70)- GRUMBACH (M.M.), VAN VYK (J.J.), WILKINS (J.)-
J. Clin. Endocrinol., 15 : 1161, 1955.
- (71)- GRUMBACH (M.M.) - Year Book of Endocrinology,
p. 281-293, 1959.

- (72)- HADORN (W.), - Revista Clinica espanola, Madrid, 65, 137-142, 1957.
- (73)- HALDANE (J.B.S.) - Proc. Roy. Soc., London S. B., 135 : 147, 1948.
- (74)- HAMBURGER (C.), HALVORSEN (K.), PEDERSEN (J.) - Acta Pharm. Tox. Kbh., 1, 129, 1945.
- (75)- HAMILTON (J.) et coll. - J. Clin. Endocrinol., 5, 203-209, 1945.
- (76)- HARRER (G.) - Wiener Klinische Wochenschrift, 70, p. 280-281, 1958.
- (77)- HELLER - NELSON - J. Clin. Endocrin.,
a) - 5, 1 - 1945.
b) - 5, 27 - 1945.
- (78)- HELLER (C.G.), NELSON (W.C.) - J. Clin. Endocrin., 8 : 345, 1948.
- (79)- HELLER (C.G.), NELSON (W.C.), JUNGCK (E.C.), MADDOCK (W.C.) - Fed. Proc., 6, 127, 1947.
- (80)- HERBENVAL (R. et coll.) - Revue Médicale de Nancy, 81, p. 626-631, 1956.
- (81)- HOFFENBERG (R.), JACKSON (W.F.U.) - Brit. Med. J., 1, 1281, 1957.
- (82)- HOFFENBERG (R.), JACKSON (W.F.U.) - J. of Clin. Endocrin., 17, 454, 1957.
- (83)- HOLUB (A.D.), GRUMBACH (M.M.), FAILER (J.W.) - J. Clin. Endocrin. and Metabol., 18, 1359, 1958.
- (84)- HOWARD et coll. - J. Clin. Endocrin., 10, 121, 1950.
- (85)- HUNTER (W.F.), LENNOX (B.) - Lancet, 2, 633, 1954.

- (86)- JACKSON (W.F.U.), SHAPIRO (B.G.), UYS (C.J.),
HOFFENBERG (R.) -
a)- Lancet, 1, 969, 1956.
b)- Lancet, 2, 857, 1956.
- (87)- (90) - JACOBS (F.A.), STRONG (J.A.) - Nature,
Lond., 183, 302, 1959.
- (88)- JACOBS (F.A.), BAIKIE (A.G.), BROWN (E.H.C.),
STRONG (J.A.) - Lancet, 1, 710, 1959.
- (89)- JACOBS (F.A.), BAIKIE (A.G.), COURT BROWN (W.
M.), MAC GREGOR (T.R.), MACLEAN (N.) et
HARUDEN (D.G.) - Lancet, 2, 423, 1959.
- (91)- JIRASEK et RABOCH - Endokrinologie, Leipzig,
35, 1-9, 1957.
- (92)- (93) - JOHSEN (S.G.) - Acta Endocrin., Copen-
hagen, 21, 127, 1956.
- (94)- JOST - Arch. Anat. Micro. Morph. Expe., 36,
271, 1947.
- (95)- KLINEFELTER (H.F.), REIFENSTEIN et ALBRIGHT -
J. Clin. Endocr., 2, 615, 1942.
- (96)- KLOTZ (H.P.), MERGER et AVRIL (J.) - Ann.
Endocrin., 17, 43, 1956.
- (97)- KLOTZ (H.P.) et SORS (C.) - Ann. Endocrin.,
19, 128, 1958.
- (98)- KLOTZ (H.P.), SORS et BYDLOWSKI - Ann. Endo-
crin., 20, 319, 1959.
- (99)- KLOTZ (H.P.), BORENSTEIN et Melle RUTSCHMANN -
Sem. Hôp. Paris, 28, 940-944, 1952.
- (100)- KLOTZ (H.P.) et SORS (C.) - Sem. Hôp. Paris,
30, 4431, 41, 1954.
- (101)- KLOTZ (H.P.) et BYDLOWSKI (R.) - Sem. Hôp.

Paris, 14, 506, 1960..

- (102)- KLOTZ (H.F.) - Trente exposés sur des sujets d'endocrinologie - I vol., Masson, 1956.
- (103)- KOLLER (F.) et SIEGENTHALER - Schweiz. Med. Woch., 85, 8, 1955.
- (104) - Lancet, 2, 638, 1957.
- (105)- Lancet, 2, 127, 1956.
- (106)- Lancet, 2, 877, 1956.
- (107)- LANGERON, LAMELIN et ROUTIER - Ann. Endocrin., 19, 1078, 1958.
- (108)- LEACH (R.B.) - J. Lab. Clin. Med. St-Louis, 50, 925, 1957.
- (109)- LEJEUNE, GAUTIER et TURPIN - C.R. Acad. Sci. Paris, 248, 602, 1959.
- (110)- LEJEUNE, GAUTIER et TURPIN - C.R. Acad. Sci. Paris, 248, 1721, 1959.
- (111)- LEJEUNE, GAUTIER et TURPIN - Bull. Acad. Méd., 143, 256, 1959.
- (111 bis)- LEJEUNE, TURPIN et DECOURT - C.R. As. Sc., 250, 2468, 1960.
- (112)- LEJEUNE, TURPIN et GAUTIER - Ann. Gén., I, 41, 1959.
- (113)- LEJEUNE, TURPIN et Melle GAUTIER - C.R. Acad. Sci. Paris, 250, 618, 1960.
- (114)- LELONG, JOSEPH (R.), LE TAN VINH, BORNICHE et LAUMONNIER (R.) - Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 25, 1382, 1950.
- (115)- LELONG, PETIT (F.), CANLORBE (F.), SEBAOUN (M.),

CENDRON (J.), BORNICHE et SCHOLLER - Sem. Hôp.
Paris, 106, 3539, 1959.

(116)- LENZ (W.), NOWAKOWSKI, PRADER et SCHIRREN -
Schweiz. Med. Wschr., 89, 727, 1959.

(117)- LILLIE (F.R.) - J. Exp. Zool., 23, 371, 1917.

(118)- MARBERGER (E.) et NELSON - Endocrinologie, 9,
24, 1957.

(119)- MARBERGER, BOCCABELLA et NELSON - Proc. Soc.
Exp. Biol. Med., 89, 488, 1955.

(120)- MOORE (K.L.) et BARR (M.L.) - Lancet, 2, 57,
1955.

(121)- MOORE (K.L.) - Lancet, I, 217, 1959.

(122)- MOORE et BARR - Acta Anat., 21, 197, 1954.

(123)- MOORE (K.L.) - Surg. Gyn. Obst., 96, 641, 1953.

(124)- MOORE et GRAHAM - J. Exp. Zool., 135, 101, 1957.

(125)- MOSIER (H.D.) et WILKINS (L.) - Proc. Fist.
Pan American Cancer Cytology Congress, 25, 19,
1957.

(126)- MOSIER (H.D.), SCOTT (L.W.) et COTTER -
Pediatrics, 25, 291, 1960.

(127) - NADLER, STEIGER et TRONCELLETTI - J. Clin.
Endocr. 10, 630, 1950.

(128)- NADLER, STEIGER, TRONCELLETTI et DURANT -
J. Clin. Endocrin. 10, 630, 1950.

(129)- NELLHAUS (G.) - New-England J. Med., 258,
935, 1958.

(130)- NELSON (W.O.) - Acta Endocrin., Copenhagen,
23, 227, 1956.

- (131)- NELSON et HELLER - J. Clin. Endocrin., 5,13, 1945.
- (132)- NELSON (W.C.) - Michigan State University Centennial Symposium, 1955, pp. 79-85.
- (134)- NELSON (W.C.) - M. Clin. North Amer., 32, 97, 1948.
- (135)- NELSON (W.C.) - J.A.M.A., 151, 449, 1953.
- (136)- NOELLE - Klin. Wochenschrift, Berlin, 36, 459, 1958.
- (137)- NOWAKOWSKI (H.), LENZ (W.) et PARADA (J.) - Klinische Wochenschrift, Berlin, 36, 683, 1958.
- (138)- PAINTER (T.S.) - J. Exp. Zool., 37, 291, 1923.
- (139)- PASQUALINI (R.G.) - Lancet, II, 164, 1957.
- (140)- PRADER (A.) - Schweiz. Med. Wchschr., 85,737, 1955.
- (141)- PILETTA (F.) et ARNOLD (E.) - Praxis, 48,153, 1959.
- (142)- PLUNKETT (E.R.) et BARR (M.L.) - Anat. Rec., 124, 346, 1956.
- (143)- PLUNKETT - J. Clin. Endocrin., 16, 829, 1956.
- (144)- PLUNKETT - Lancet, II, 853, 1956.
- (145)- PLUNKETT - J. Clin. Endocrin., 16, 969, 1956.
- (146)- POLANI et coll.- Nature, 182, 1092, 1958.
- (147)- POLANI et coll.- Lancet, II, 638, 1957.
- (148)- POLANI - Lancet, II, 118, 1956.
- (149)- PRADER (A.), SCHNEIDER (J.), FRANCIS (J.M.)

et ZUBLIN (W.) - Lancet, I, 968, 1958.

(150)- PRADER - Schweiz. Med. Wchnsch., 88, 917, 1958.

(151)- PRADER (A.) - id. , 85, 737, 1955.

(152)- PRADER (A.) - Ann. Nestle, 28, 3, 1958.

(153)- RABOCH (J.) - J. Clin. Endocrin., 17, 1429, 1957.

(154)- RATHBUN (J.C.), PLUNKETT et BARR - Ped. Clin. North Am., 375, 1958.

(155)- REIFENSTEIN (E.C.) - Proc. Amer. Fed. Clin. Res., 3, 86, 1947.

(156)- RILS (F.), FUCHS (F.) et JOHNSEN (S.G.) - Acta Gen. Stat. Med., 6, 256, 1956.

(157)- RILS, JOHSEN et MOSBECH - Lancet, I, 962, 1956.

(158)- RILS et PILGOARD (C.L.) - Acta Path. Microb. Scand., 39, 385, 1956.

(159)- RILS, JOHSEN et MOSBECH - Lancet, II, 162, 1957.

(160)- ROLAND (C.G.), ROGERS (A.G.) et D'AGNICOURT (R.G.) - Can. Med. Ass. J., 80, 276, 1959.

(161)- RUSSEL (W.L.), RUSSEL (W.B.) et GOWER (J.S.) - Proceed. Nat. Ac. Science, 45, 554, 1959.

(162)- SACHS (L.), SERR (D. .) - Science, 123, 548, 1956.

(163)- SACHS (L.), FELDMAN (M.), DANAR (M.) - Lancet, 2, 356, 1956.

(164)- SACHS et DANON - Lancet, I, 1013, 1956.

(165)- SACHS - Genetica, 27, 309, 1955.

- (166)- SACHS - An. Eugenics, 18, 255, 1954.
- (167)- SEGAL et NELSON - J. Clin. Endocrin., 17, 676, 1957.
- (168)- SHETTLES (L.E.) - Fed. Proc., 15, 170, 1956.
- (169)- SIEBENMAN et PRADER - Schweiz. Med. Wehnschr., 88, 607, 1958.
- (170)- SIEBENMAN (R.) - Schweiz. Med. W., 87, 302, 1957.
- (171)- SIEBENMAN - Lancet, Symposium, II, 638, 1957.
- (172)- SNIFFEN (R.C.), HOWARD (R.P.) et SIMMONDS (F. A.) - Arch. Path., 51, 293, 1951.
- (173)- SNIFFEN (R.C.) - Ann. New-York Acad. Sc., 55, 609, 1952.
- (174)- SOHVAL (A.R.) et GABRILOVE - J. Mt. Sinai Hosp., 23, 647, 1956.
- (175)- SOHVAL et SOFFER - Am. J. Med., 14, 328, 1953.
- (176)- SOHVAL (A.R.), GAINES (J.A.) - Fert. and steril., 9°, 334-343, 1946.
- (177)- SOHVAL (A.R.) - J. Urol., 72 : 693, 1954.
- (178)- SOULAIRAC (A.), SOULAIRAC (M.L.) - La fonction spermatogénétique du testicule humain.- Masson, 1958.
- (179)- STERN (C.) - Nature, London, 183, 1452-1453, 1959.
- (180)- STEWART (J.S.S.) - Lancet, 1, 1176, 1959.
- (180 bis) - STEWART (J.S.S.) - Lancet, London, 2, p. 117-121, 1958.

- (180 ter)- STURTEVANT (V.), PAUL SHOCK (Z.),
FLINN (L.B.), RICHARDSON (E.) - J. of Clin.
endocrinol. and Metabol., 17, 989, 1957.
- (181)- TANNER (J.I.), PRADER (A.), HABICH (H.),
FERGUSON-SMITH (M.A.) - Lancet, 2, 141-144,
1959.
- (182)- TJIO (J.H.), LEVAN (A.) - Hereditas, 42, 1,
1956.
- (183)- TJIO (J.H.), PUCK (T.T.) - Proc. Nat. Acad.
Sci., 44, 1229, 1958.
- (184)- TURPIN (R.), LEJEUNE (J.), LAFOURCADE (J.),
Melle GAUTIER - C.R. Acad. Sciences, 248,
3636-3638, 1959.
- (185)- VAGUE (J.), BERNARD, PACHE, COULOMB (B.)-
Annales d'Endocrinologie, 19, 572-576, 1958.
- (186)- WALKER (P.O.), Mc CURDY (P.R.) - Annals of
internal Med., Baltimore, 43, 206-212, 1955.
- (187)- WALTER (K.), BRAUTIGAM (W.) - Schweiz. Med.
Wchs., 88, p. 357-362, 1958.
- (188)- WELSHONS (W.J.), RUSSEL (L.B.) - Proceed.
of Nat. Acad. of Sciences, 45, 560-566, 1959.
- (189)- WIENER (J.) - Obst. and Gynaec., Brit. Emp.
a)- 41 : 867, 1934.
b)- 42 : 8, 1935.
- (190)- WILKINS (L.), GRUMBACH (M.M.), VANMILK (J.J.)-
J. clin. endocrinol. & Metabolism, 14 : 1270-
1271, 1954.
- (191)- WILKINS (L.), JONES (H.W.), HOLMAN (G.H.),
STEMPFEL (R.S.) - J. of Clin. Endocrin., 18,
559, 1958.
- (192)- WITSCHI (E.), NELSON (W.O.) - J. Clin.

endocrin., 16, 922, 1956.

- (193)- WITSCHI (E.), NELSON (W.C.) - J. Clin. endocrin., 17 : 737, 1957.
- (194)- WITSCHI (E.)- Third conference on gestation, ed. C. Willee, New-York, Josiah Macy, Jr Foundation, p. 119, 1957.
- (195)- WITSCHI (E.) - Sex and internal secretions.- (Allen, Danforth, Doisy ed.), Baltimore, p. 145, 1939.
- (196)- ZARA (H.), COHEN (A.) - France Méd., Paris, 20, p. 17-26, 1957.
- (197)- ZUBLIN (W.) - Acta endocrinologica, Copenhagen, 14, p. 137-144, 1953.
-

33